目次

1. DS-5565 第 I 相試験—A phase 1 open label, two-treatment incomplete three-way crossover single dose study to assess the effect of food on the pharmacokinetics of DS-5565 in healthy subjects— 30
1.1 試験方法 30
1.1.1 被験者数の設定根拠 32
1.1.2 用法・用量の設定根拠 33
1.2 被験者背景 33
1.3 薬物動態の結果 33
1.4 安全性の結果 36
1.4.1 有害事象・副作用の分析 36
1.4.1.1 有害事象発現状況 36
1.4.1.2 副作用発現状況 37
1.4.1.3 死亡 37
1.4.1.4 重篤な有害事象 37
1.4.1.5 重要な有害事象 37
1.4.2 臨床検査値 37
1.4.3 バイタルサイン 37
1.4.4 心電図 38
1.5 結論 38
2. DS-5565 第 I 相試験—A phase 1, open-label, randomized, two-way crossover study to assess the effect of food on the pharmacokinetics of the to-be-marketed (phase 3) formulation of DS-5565 tablet in healthy subjects— 39
2.1 試験方法 39
2.1.1 被験者数の設定根拠 43
2.1.2 用法・用量の設定根拠 43
2.2 被験者背景 43
2.3 薬物動態の結果 44
2.3.1 血漿中ミロガバリンの薬物動態プロファイル 44
2.4 安全性の結果 46
2.4.1 有害事象・副作用の分析 46
2.4.1.1 有害事象発現状況 46
2.4.1.2 副作用発現状況 47
2.4.1.3 死亡 47
2.4.1.4 重篤な有害事象 47
2.4.1.5 重要な有害事象 47

2.4.2 臨床検査値 47
2.4.3 バイタルサイン 47
2.4.4 心電図 47
2.4.5 身体所見 47
2.4.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale 47
2.5 結論 47
3. DS-5565 第 I 相試験—A randomized, placebo-controlled, double-blind, single ascending dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of DS-5565 in healthy volunteers— 49
3.1 試験方法 49
3.1.1 被験者数の設定根拠 55
3.1.2 用法・用量の設定根拠 55
3.2 被験者背景 55
3.3 薬物動態の結果 57
3.3.1 血漿中ミロガバリン濃度推移及び薬物動態パラメータ 57
3.3.2 血漿中ミロガバリンの用量比例性 60
3.3.3 尿中ミロガバリン濃度と薬物動態パラメータ 60
3.4 薬力学の結果 60
3.4.1 Line Analogue Rating Scale 60
3.4.2 Epworth Sleepiness Scale 60
3.4.3 Profile of Moods State 61
3.4.4 Digit Symbol Substitution Test 61
3.4.5 Continuous Performance Test 61
3.4.6 Critical Flicker Fusion Test 62
3.4.7 Vertigo Symptom Scale 62
3.4.8 Brief Ataxia Rating Scale 62
3.5 安全性の結果 63
3.5.1 有害事象・副作用の分析 63
3.5.1.1 有害事象発現状況 63
3.5.1.2 副作用発現状況 66
3.5.1.3 死亡 68
3.5.1.4 重篤な有害事象 68
3.5.1.5 重要な有害事象 68
3.5.2 臨床検査値 68
3.5.3 バイタルサイン 68
3.5.4 心電図 68
3.6 結論 69

4. DS-5565 第 I 相試験—An open-label study assessing the mass balance of a single oral dose of ^{14}C-DS-5565— 70
4.1 試験方法 70
4.1.1 被験者数の設定根拠 73
4.1.2 用法・用量の設定根拠 73
4.2 被験者背景 73
4.3 薬物動態の結果 73
4.3.1 総放射能の回収率 73
4.3.2 血漿中及び全血中の総放射能及びミロガバリンの薬物動態 74
4.3.3 尿中の総放射能及びミロガバリンの薬物動態 76
4.3.4 血漿中及び尿中の A204-4455 の薬物動態パラメータ 77
4.4 安全性の結果 79
4.4.1 有害事象・副作用の分析 79
4.4.1.1 有害事象発現状況 79
4.4.1.2 副作用発現状況 79
4.4.1.3 死亡 80
4.4.1.4 重篤な有害事象 80
4.4.1.5 重要な有害事象 80
4.4.2 臨床検査値 80
4.4.3 バイタルサイン 80
4.4.4 心電図 80
4.4.5 身体所見 80
4.5 結論 80
5. DS-5565 第 I 相試験—A randomised, placebo-controlled, double-blind study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of DS-5565 in healthy Japanese, Korean, Chinese, and Caucasian volunteers, and repeated doses of DS-5565 in Japanese volunteers— 82
5.1 試験方法 82
5.1.1 被験者数の設定根拠 94
5.1.2 用法・用量の設定根拠 94
5.2 被験者背景 94
5.3 薬物動態の結果 96
5.3.1 血漿中ミロガバリン濃度推移 96
5.3.2 血漿中ミロガバリン薬物動態パラメータ 98
5.3.2.1 単回投与時の血漿中ミロガバリン薬物動態パラメータ 98
5.3.2.2 反復投与時の血漿中ミロガバリン薬物動態パラメータ 100
5.3.3 尿中ミロガバリン薬物動態パラメータ 101

5.3.3.1　単回投与時の尿中ミロガバリン薬物動態パラメータ 101
5.3.3.2　反復投与時の尿中ミロガバリン薬物動態パラメータ 103
5.3.4　血漿中ミロガバリンの用量比例性の評価 103
5.4　薬力学の結果 103
5.4.1　Line Analogue Rating Scale 103
5.4.2　Profile of Moods States 104
5.4.3　Digit Symbol Substitution Test 104
5.4.4　Vertigo Symptom Scale-Short Form 104
5.4.5　Brief Ataxia Rating Scale 105
5.5　安全性の結果 105
5.5.1　有害事象・副作用の分析 105
5.5.1.1　有害事象発現状況 105
5.5.1.2　副作用発現状況 107
5.5.1.3　死亡 109
5.5.1.4　重篤な有害事象 109
5.5.1.5　重要な有害事象 109
5.5.2　臨床検査値 109
5.5.3　バイタルサイン 109
5.5.4　心電図 110
5.5.5　身体所見 110
5.5.6　Columbia-Suicide Severity Rating Scale 110
5.6　結論 110
6.　DS-5565 第 I 相試験—日本人腎機能障害患者における非盲検・単回投与時の薬物動態及び安全性の検討— 111
6.1　試験方法 111
6.1.1　被験者数の設定根拠 115
6.1.2　用法・用量の設定根拠 115
6.2　被験者背景 115
6.3　薬物動態の結果 116
6.3.1　ミロガバリンの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータ 116
6.3.2　正常腎機能群に対する腎機能障害群での薬物動態パラメータの比較 117
6.4　安全性の結果 119
6.4.1　有害事象・副作用の分析 119
6.4.1.1　有害事象発現状況 119
6.4.1.2　副作用発現状況 119
6.4.1.3　死亡 119
6.4.1.4　重篤な有害事象 119

6.4.1.5　重要な有害事象 120
6.4.2　臨床検査値 120
6.4.3　バイタルサイン 120
6.4.4　心電図 120
6.5　結論 120
7.　DS-5565 第 I 相試験—A randomized, placebo-controlled, double-blind, multiple-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of DS-5565 in healthy elderly subjects— 121
7.1　試験方法 121
7.1.1　被験者数の設定根拠 128
7.1.2　用法・用量の設定根拠 128
7.2　被験者背景 128
7.3　薬物動態の結果 129
7.3.1　血漿中ミロガバリン濃度推移及び薬物動態パラメータ 129
7.3.2　血漿中ミロガバリンの用量比例性、クレアチニンクリアランスとの関係、及び定常状態の評価 133
7.3.3　尿中ミロガバリン濃度及び薬物動態パラメータ 133
7.4　薬力学の結果 134
7.4.1　Line Analogue Rating Scale 134
7.4.2　Profile of Moods States 134
7.4.3　Digit Symbol Substitution Test 134
7.4.4　Vertigo Symptom Scale 134
7.4.5　Brief Ataxia Rating Scale 134
7.5　安全性の結果 135
7.5.1　有害事象・副作用の分析 135
7.5.1.1　有害事象発現状況 135
7.5.1.2　副作用発現状況 139
7.5.1.3　死亡 142
7.5.1.4　重篤な有害事象 142
7.5.1.5　重要な有害事象 142
7.5.2　臨床検査値 142
7.5.3　バイタルサイン 142
7.5.4　心電図 142
7.5.5　Columbia-Suicide Severity Rating Scale 142
7.6　結論 142
8.　DS-5565 第 I 相試験—An open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics of DS-5565 in subjects with varying degrees of renal function— 144

8.1 試験方法 144
8.1.1 被験者数の設定根拠 148
8.1.2 用法・用量の設定根拠 148
8.2 被験者背景 148
8.3 薬物動態の結果 149
8.3.1 ミロガバリンの薬物動態 149
8.3.1.1 血漿中薬物動態パラメータ 149
8.3.1.2 尿中薬物動態パラメータ 151
8.3.2 ラクタム体代謝物の薬物動態 152
8.3.3 タンパク結合率 152
8.4 安全性の結果 153
8.4.1 有害事象・副作用の分析 153
8.4.1.1 有害事象発現状況 153
8.4.1.2 副作用発現状況 153
8.4.1.3 死亡 154
8.4.1.4 重篤な有害事象 154
8.4.1.5 重要な有害事象 154
8.4.2 臨床検査値 154
8.4.3 バイタルサイン 154
8.4.4 心電図 155
8.4.5 身体所見 155
8.5 結論 155
9. DS-5565 第 I 相試験—An open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics of mirogabalin in subjects with hepatic impairment compared to healthy subjects— ..156
9.1 試験方法 156
9.1.1 被験者数の設定根拠 161
9.1.2 用法・用量の設定根拠 161
9.2 被験者背景 161
9.3 薬物動態の結果 162
9.3.1 ミロガバリンの薬物動態パラメータ 162
9.3.2 ミロガバリンの薬物動態パラメータの群間比較 164
9.3.3 タンパク結合率 165
9.4 安全性の結果 165
9.4.1 有害事象・副作用の分析 165
9.4.1.1 有害事象発現状況 165
9.4.1.2 副作用発現状況 166
9.4.1.3 死亡 166

9.4.1.4　重篤な有害事象 166
9.4.1.5　重要な有害事象 166
9.4.2　臨床検査値 166
9.4.3　バイタルサイン 166
9.4.4　心電図 166
9.4.5　身体所見 166
9.4.6　Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS） 166
9.4.7　肝酵素異常 166
9.5　結論 167
10. DS-5565 第 I 相試験—A randomised, double-blind, drug-drug interaction study to assess the effect of DS-5565 on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety and tolerability of ethanol in healthy subjects— 168
10.1　試験方法 168
10.1.1　被験者数の設定根拠 172
10.1.2　用法・用量の設定根拠 172
10.2　被験者背景 172
10.3　薬物動態の結果 173
10.3.1　エタノールの薬物動態 173
10.3.2　ミロガバリンの薬物動態 175
10.4　薬力学の結果 177
10.4.1　Body Sway 177
10.4.2　Digit Symbol Substitution Test 177
10.4.3　Brief Ataxia Rating Scale 177
10.4.4　Vertigo Symptom Scale 177
10.4.5　Bond and Lader Visual Analog Scale 178
10.5　安全性の結果 178
10.5.1　有害事象・副作用の分析 178
10.5.1.1　有害事象発現状況 178
10.5.1.2　副作用発現状況 181
10.5.1.3　死亡 183
10.5.1.4　重篤な有害事象 183
10.5.1.5　重要な有害事象 183
10.5.2　臨床検査値 183
10.5.3　バイタルサイン 183
10.5.4　心電図 183
10.5.5　身体所見 183
10.5.6　Columbia-Suicide Severity Rating Scale 183

10.6 結論 183
11. DS-5565 第 I 相試験—A phase 1, randomised, double-blind, placebo controlled, four way crossover study to assess the potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between DS-5565 and lorazepam— 185
11.1 試験方法 185
11.1.1 被験者数の設定根拠 189
11.1.2 用法・用量の設定根拠 189
11.2 被験者背景 189
11.3 薬物動態の結果 190
11.3.1 ミロガバリンの薬物動態 190
11.3.2 ロラゼパムの薬物動態 192
11.4 薬力学の結果 193
11.4.1 Body Sway 193
11.4.2 Digit Symbol Substitution Test 193
11.4.3 Brief Ataxia Rating Scale 194
11.4.4 Vertigo Symptom Scale 194
11.4.5 Bond and Lader Visual Analog Scale 194
11.5 安全性の結果 194
11.5.1 有害事象・副作用の分析 194
11.5.1.1 有害事象発現状況 194
11.5.1.2 副作用発現状況 198
11.5.1.3 死亡 200
11.5.1.4 重篤な有害事象 200
11.5.1.5 重要な有害事象 200
11.5.2 臨床検査値 200
11.5.3 バイタルサイン 200
11.5.4 心電図 200
11.5.5 身体所見 200
11.5.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale 200
11.6 結論 200
12. DS-5565 第 I 相試験—A randomised, double-blind, drug-drug interaction study to assess the effect of zolpidem on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety and tolerability of DS-5565 in healthy subjects— 202
12.1 試験方法 202
12.1.1 被験者数の設定根拠 207
12.1.2 用法・用量の設定根拠 207
12.2 被験者背景 207

12.3 薬物動態の結果 208
12.3.1 ミロガバリンの薬物動態 208
12.3.2 ゾルピデムの薬物動態 210
12.4 薬力学の結果 212
12.4.1 Body Sway 212
12.4.2 Digit Symbol Substitution Test 212
12.4.3 Breif Ataxia Rating Scale 212
12.4.4 Vertigo Symptom Scale 213
12.4.5 Bond and Lader Visual Analog Scale 213
12.5 安全性の結果 213
12.5.1 有害事象・副作用の分析 213
12.5.1.1 有害事象発現状況 213
12.5.1.2 副作用発現状況 214
12.5.1.3 死亡 215
12.5.1.4 重篤な有害事象 215
12.5.1.5 重要な有害事象 215
12.5.2 臨床検査値 215
12.5.3 バイタルサイン 216
12.5.4 心電図 216
12.5.5 Columbia Suicide Severity Rating Scale 216
12.6 結論 216
13. DS-5565 第 I 相試験—A phase 1, randomized, double-blind drug-drug interaction study to assess the safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic effects of DS-5565 and tramadol when coadministered in healthy subjects— 218
13.1 試験方法 218
13.1.1 被験者数の設定根拠 224
13.1.2 用法・用量の設定根拠 224
13.2 被験者背景 224
13.3 薬物動態の結果 225
13.3.1 ミロガバリンの薬物動態 225
13.3.2 トラマドールの薬物動態 227
13.3.3 *O*-デスメチルトラマドールの薬物動態 229
13.4 薬力学の結果 231
13.4.1 Digit Symbol Substitution Test 231
13.4.2 Brief Ataxia Rating Scale 231
13.4.3 Vertigo Symptom Scale 231
13.4.4 Bond and Lader Visual Analog Scale 232

13.5 安全性の結果 232
13.5.1 有害事象・副作用の分析 232
13.5.1.1 有害事象発現状況 232
13.5.1.2 副作用発現状況 234
13.5.1.3 死亡 236
13.5.1.4 重篤な有害事象 236
13.5.1.5 重要な有害事象 236
13.5.2 臨床検査値 236
13.5.3 バイタルサイン 236
13.5.4 心電図 236
13.5.5 身体所見 236
13.5.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale 236
13.6 結論 236
14. DS-5565 第 I 相試験—A phase 1, three-part, three-period, open label, randomized, single dose, crossover interaction study, in healthy male subjects, to investigate the potential for a pharmacokinetic drug-drug interaction after co-administration of DS-5565 and metformin— 238
14.1 試験方法 238
14.1.1 被験者数の設定根拠 242
14.1.2 用法・用量の設定根拠 242
14.2 被験者背景 242
14.3 薬物動態の結果 243
14.3.1 メトホルミンの薬物動態 243
14.3.2 ミロガバリンの薬物動態 245
14.4 安全性の結果 247
14.4.1 有害事象・副作用の分析 247
14.4.1.1 有害事象発現状況 247
14.4.1.2 副作用発現状況 248
14.4.1.3 死亡 248
14.4.1.4 重篤な有害事象 248
14.4.1.5 重要な有害事象 248
14.4.2 臨床検査値 248
14.4.3 バイタルサイン 248
14.4.4 心電図 248
14.5 結論 248

15. DS-5565 第 I 相試験—A phase 1, randomized, open-label, crossover study to assess the effects of probenecid and cimetidine on the pharmacokinetics of DS-5565 in healthy subjects—.....250
15.1 治験方法.....250
15.1.1 被験者数の設定根拠.....256
15.1.2 用法・用量の設定根拠.....256
15.2 被験者背景.....256
15.3 薬物動態の結果.....257
15.3.1 ミロガバリンの薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響.....257
15.3.1.1 ミロガバリンの血漿中薬物動態.....257
15.3.1.2 ミロガバリンの尿中薬物動態.....259
15.3.1.3 A204-4455 の血漿中薬物動態.....260
15.3.1.4 A204-4455 の尿中薬物動態.....262
15.3.2 ミロガバリンの薬物動態に及ぼすシメチジンの影響.....263
15.3.2.1 ミロガバリンの血漿中薬物動態.....263
15.3.2.2 ミロガバリンの尿中薬物動態.....265
15.3.2.3 A204-4455 の血漿中薬物動態.....266
15.3.2.4 A204-4455 の尿中薬物動態.....268
15.4 安全性の結果.....269
15.4.1 有害事象・副作用の分析.....269
15.4.1.1 有害事象発現状況.....269
15.4.1.2 副作用発現状況.....271
15.4.1.3 死亡.....273
15.4.1.4 重篤な有害事象.....273
15.4.1.5 重要な有害事象.....273
15.4.2 臨床検査値.....273
15.4.3 バイタルサイン.....273
15.4.4 心電図.....273
15.4.5 身体所見.....273
15.4.6 Columbia Suicide Severity Rating Scale.....273
15.5 結論.....273
16. DS-5565 第 I 相試験—A randomized, double-blind, single-dose, placebo and positive controlled crossover study to evaluate the effect of therapeutic and supratherapeutic exposure to DS-5565 on QTc interval duration in healthy male and female subjects—275
16.1 試験方法.....275
16.1.1 被験者数の設定根拠.....280

16.1.2　用法・用量の設定根拠 280
16.2　被験者背景 280
16.3　心力学の結果 281
16.3.1　心拍数への影響 281
16.3.2　心再分極に及ぼす影響: QT 間隔 281
16.3.3　心伝導に及ぼす影響: PR 間隔及び QRS 間隔 285
16.3.4　外れ値のカテゴリカル解析 285
16.3.5　QTc と血漿中ミロガバリン濃度の相関 286
16.3.6　QTc と血漿中 A204-4455 濃度の相関 287
16.4　薬物動態の結果 287
16.4.1　血漿中ミロガバリン濃度推移及び薬物動態パラメータ 287
16.4.2　血漿中 A204-4455 濃度推移及び薬物動態パラメータ 288
16.5　安全性の結果 289
16.5.1　有害事象・副作用の分析 289
16.5.1.1　有害事象発現状況 289
16.5.1.2　副作用発現状況 291
16.5.1.3　死亡 292
16.5.1.4　重篤な有害事象 292
16.5.1.5　重要な有害事象 292
16.5.2　臨床検査値 293
16.5.3　バイタルサイン 293
16.5.4　身体所見 293
16.6　結論 293
17. DS-5565 第 I 相試験—A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, crossover study to evaluate the pharmacodynamics of DS-5565 in a capsaicin-pain model in healthy male volunteers— 294
17.1　試験方法 294
17.1.1　被験者数の設定根拠 300
17.1.2　用法・用量の設定根拠 300
17.2　被験者背景 300
17.3　薬物動態の結果 300
17.3.1　ミロガバリンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ 300
17.3.2　プレガバリンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ 301
17.4　薬力学の結果 302
17.4.1　自発痛の疼痛評価 302
17.4.2　アロディニアの疼痛評価及び疼痛範囲 303
17.4.3　機械刺激による痛覚過敏の疼痛評価と疼痛範囲 304

17.4.4　熱刺激による痛覚過敏の疼痛評価 305
17.5　安全性の結果 307
17.5.1　有害事象・副作用の分析 307
17.5.1.1　有害事象発現状況 307
17.5.1.2　副作用発現状況 308
17.5.1.3　死亡 308
17.5.1.4　重篤な有害事象 308
17.5.1.5　重要な有害事象 308
17.5.2　臨床検査値 309
17.5.3　バイタルサイン 309
17.5.4　心電図 309
17.5.5　身体所見 309
17.6　結論 309
18. DS-5565 第 I 相試験—A double-blind, double-dummy crossover balanced study assessing the abuse potential of DS-5565 relative to a positive control (diazepam) and placebo control in recreational polydrug users— 311
18.1　試験方法 311
18.2　被験者背景 318
18.3　薬物動態の結果 319
18.3.1　ミロガバリンの薬物動態 319
18.3.2　ジアゼパムの薬物動態 320
18.4　薬力学の結果 321
18.4.1　Qualification Phase 321
18.4.2　Assessment Phase 321
18.4.2.1　Drug Liking Visual Analog Scale 321
18.4.2.2　Positive Effects High Visual Analog Scale 324
18.4.2.3　Good Drug Effects Visual Analog Scale 324
18.4.2.4　Bad Drug Effects Visual Analog Scale 325
18.4.2.5　主要評価項目及び副次評価項目の感度分析 326
18.4.2.6　薬力学と薬物動態の相関関係 327
18.5　安全性の結果 327
18.5.1　有害事象・副作用の分析 327
18.5.1.1　有害事象発現状況 327
18.5.1.2　副作用発現状況 329
18.5.1.3　死亡 330
18.5.1.4　重篤な有害事象 330
18.5.1.5　重要な有害事象 330

18.5.2 臨床検査値 330
18.5.3 バイタルサイン 330
18.5.4 心電図 330
18.5.5 Columbia-Suicide Severity Rating Scale 330
18.6 結論 330
19. DS-5565 第 I 相試験—A double-blind, double-dummy, balanced crossover study assessing the abuse potential of DS-5565 relative to a positive control (pregabalin) and placebo in recreational polydrug users with a lead-in single ascending dose tolerability assessment— 332
19.1 試験方法 332
19.1.1 被験者数の設定根拠 341
19.1.2 用法・用量の設定根拠 341
19.2 被験者背景 342
19.2.1 パート A: Dose Escalation Phase 342
19.2.2 パート B: Qualification Phase 及び Assessment Phase 342
19.3 薬物動態の結果 343
19.3.1 ミロガバリンの薬物動態 343
19.3.1.1 パート A: Dose Escalation Phase 343
19.3.1.2 パート B: Assessment Phase 344
19.3.2 プレガバリンの薬物動態 345
19.4 薬力学の結果 346
19.4.1 パート A: Dose Escalation Phase 347
19.4.2 パート B 347
19.4.2.1 Qualification Phase 347
19.4.2.2 Assessment Phase 347
19.5 安全性の結果 358
19.5.1 有害事象・副作用の分析 358
19.5.1.1 有害事象発現状況 358
19.5.1.2 副作用発現状況 361
19.5.1.3 死亡 364
19.5.1.4 重篤な有害事象 364
19.5.1.5 重要な有害事象 364
19.5.2 臨床検査値 364
19.5.3 バイタルサイン 365
19.5.4 心電図 365
19.5.5 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS） 365
19.6 結論 365

20. DS-5565 第 II 相試験—糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象にしたプラセボ及びプレガバリン対照無作為化二重盲検用量設定試験—.....367
20.1 試験方法.....367
20.1.1 被験者数の設定根拠.....371
20.1.2 用法・用量の設定根拠.....372
20.2 被験者背景.....372
20.3 有効性の結果.....373
20.3.1 主要評価項目: 平均疼痛スコア.....373
20.3.1.1 主解析.....373
20.3.1.2 感度分析.....375
20.3.1.3 サブグループ解析.....375
20.3.2 副次評価項目.....376
20.3.2.1 レスポンダー率.....376
20.3.2.2 短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ）.....377
20.3.2.3 Modified Brief Pain Inventory（Short Form）（Modified BPI-SF）.....380
20.3.2.4 患者の全般的な状態の変化（PGIC）.....382
20.3.2.5 平均睡眠障害スコア.....383
20.3.2.6 Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale）.....384
20.3.2.7 Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）.....385
20.3.2.8 36-item Short-Form Health Survey（SF-36）.....385
20.3.2.9 自覚症状に対する印象.....386
20.4 薬物動態の結果.....386
20.5 安全性の結果.....388
20.5.1 有害事象・副作用の分析.....388
20.5.1.1 有害事象発現状況.....388
20.5.1.2 副作用発現状況.....388
20.5.1.3 死亡.....389
20.5.1.4 重篤な有害事象.....389
20.5.1.5 重要な有害事象.....390
20.5.2 臨床検査値.....391
20.5.3 バイタルサイン.....391
20.5.4 心電図.....391
20.5.5 身体所見.....391
20.5.6 浮腫.....391
20.5.7 Columbia-Suicide Severity Rating Scale.....392
20.5.8 神経学的検査及び眼科検査.....392
20.6 結論.....392

21. DS-5565 第 III 相試験—アジアにおける糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象にした 14 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検試験及び 52 週間の非盲検長期投与試験（二重盲検期）— 393
21.1 試験方法 393
21.1.1 被験者数の設定根拠 399
21.1.2 用法・用量の設定根拠 399
21.2 被験者背景 399
21.3 有効性の結果 402
21.3.1 主要評価項目: 平均疼痛スコア 402
21.3.1.1 主解析 402
21.3.1.2 感度解析 403
21.3.1.3 サブグループ解析 403
21.3.2 副次評価項目 404
21.3.2.1 レスポンダー率 404
21.3.2.2 平均疼痛スコアが改善するまでの時間 405
21.3.2.3 短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ） 406
21.3.2.4 Modified Brief Pain Inventory（Short Form）（Modified BPI-SF） 407
21.3.2.5 患者の全般的な状態の変化（PGIC） 408
21.3.2.6 平均睡眠障害スコア 409
21.3.2.7 Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale） 410
21.3.2.8 Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS） 410
21.3.2.9 36-item Short Form Health Survey（SF-36） 410
21.3.2.10 自覚症状に対する印象 411
21.4 安全性の結果 411
21.4.1 有害事象・副作用の分析 411
21.4.1.1 有害事象発現状況 411
21.4.1.2 副作用発現状況 414
21.4.1.3 死亡 414
21.4.1.4 重篤な有害事象 414
21.4.1.5 重要な有害事象 416
21.4.2 臨床検査値 419
21.4.3 バイタルサイン 419
21.4.4 心電図 420
21.4.5 身体所見 420
21.4.5.1 体重 420
21.4.5.2 浮腫の評価 420
21.4.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS） 420

21.4.7　眼科検査 420
21.4.8　神経学的検査 420
21.5　結論 421
22.　DS-5565 第 III 相試験—アジアにおける帯状疱疹後神経痛を有する患者を対象にした 14 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検試験及び 52 週間の非盲検長期投与試験（二重盲検期）— 422
22.1　試験方法 422
22.1.1　被験者数の設定根拠 428
22.1.2　用法・用量の設定根拠 428
22.2　被験者背景 429
22.3　有効性の結果 431
22.3.1　主要評価項目：平均疼痛スコア 431
22.3.1.1　主解析 431
22.3.1.2　感度分析 432
22.3.1.3　サブグループ解析 432
22.3.2　副次評価項目 433
22.3.2.1　レスポンダー率 433
22.3.2.2　平均疼痛スコアが改善するまでの時間 434
22.3.2.3　短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ） 435
22.3.2.4　Modified Brief Pain Inventory（Short Form）（Modified BPI-SF） 436
22.3.2.5　患者の全般的な状態の変化（PGIC） 437
22.3.2.6　平均睡眠障害スコア 438
22.3.2.7　Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale） 439
22.3.2.8　Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS） 439
22.3.2.9　36-item Short Form Health Survey（SF-36） 439
22.3.2.10　アロディニア及び痛覚過敏 439
22.4　安全性の結果 440
22.4.1　有害事象・副作用の分析 440
22.4.1.1　有害事象発現状況 440
22.4.1.2　副作用発現状況 442
22.4.1.3　死亡 442
22.4.1.4　重篤な有害事象 442
22.4.1.5　重要な有害事象 443
22.4.2　臨床検査値 446
22.4.3　バイタルサイン 446
22.4.4　心電図 446
22.4.5　身体所見 446

22.4.5.1 体重 446
22.4.5.2 浮腫の評価 446
22.4.6 神経学的検査 447
22.4.7 眼科検査 447
22.4.8 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS） 447
22.5 結論 447
23. DS-5565 第 II 相試験—A randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study of DS-5565 for treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy— 448
23.1 試験方法 448
23.1.1 被験者数の設定根拠 453
23.1.2 用法・用量の設定根拠 454
23.2 被験者背景 454
23.3 有効性の結果 456
23.3.1 主要評価項目：平均疼痛スコア 456
23.3.1.1 主解析 456
23.3.1.2 感度分析 457
23.3.1.3 副解析 458
23.3.2 副次評価項目 458
23.3.2.1 レスポンダー率 458
23.3.2.2 平均睡眠障害スコア 459
23.3.2.3 短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ） 460
23.3.2.4 Modified Brief Pain Inventory（Short Form）（Modified BPI-SF） 463
23.3.2.5 患者の全般的な状態の変化（PGIC） 467
23.3.2.6 EuroQoL Instrument 5 Dimensions（EQ-5D） 468
23.3.2.7 Medical Outcomes Study-Sleep Scale（MOS-Sleep Scale） 469
23.3.2.8 Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS） 469
23.3.3 探索的評価項目 469
23.3.3.1 ベースラインから 30%又は 50%以上の鎮痛効果が認められるまでの期間 469
23.4 薬物動態の結果 470
23.5 安全性の結果 470
23.5.1 有害事象・副作用の分析 470
23.5.1.1 有害事象発現状況 470
23.5.1.2 副作用発現状況 471
23.5.1.3 死亡 472
23.5.1.4 重篤な有害事象 472
23.5.1.5 重要な有害事象 473

23.5.2 臨床検査値 477
23.5.3 バイタルサイン 477
23.5.4 心電図 477
23.5.5 身体所見 477
23.5.6 神経学的検査 478
23.6 結論 478
24. DS-5565 第 III 相試験—アジアにおける糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象にした 14 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検試験及び 52 週間の非盲検長期投与試験（長期投与期）— 479
24.1 試験方法 479
24.1.1 被験者数の設定根拠 481
24.1.2 用法・用量の設定根拠 481
24.2 被験者背景 481
24.3 安全性の結果 483
24.3.1 有害事象・副作用の分析 483
24.3.1.1 有害事象発現状況 483
24.3.1.2 副作用発現状況 485
24.3.1.3 死亡 485
24.3.1.4 重篤な有害事象 485
24.3.1.5 重要な有害事象 486
24.3.2 臨床検査値 488
24.3.3 バイタルサイン 489
24.3.4 心電図 489
24.3.5 身体所見 489
24.3.5.1 体重 489
24.3.5.2 浮腫の評価 489
24.3.6 神経学的検査 490
24.3.7 眼科検査 490
24.3.8 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS） 490
24.3.9 Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS） 490
24.4 有効性の結果 490
24.4.1 短縮版 McGill 疼痛質問票 490
24.5 結論 493
25. DS-5565 第 III 相試験—アジアにおける帯状疱疹後神経痛を有する患者を対象にした 14 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検試験及び 52 週間の非盲検長期投与試験（長期投与期）— 494
25.1 試験方法 494

25.1.1　被験者数の設定根拠 496
25.1.2　用法・用量の設定根拠 496
25.2　被験者背景 497
25.3　安全性の結果 498
25.3.1　有害事象・副作用の分析 498
25.3.1.1　有害事象発現状況 499
25.3.1.2　副作用発現状況 500
25.3.1.3　死亡 500
25.3.1.4　重篤な有害事象 500
25.3.1.5　重要な有害事象 501
25.3.2　臨床検査値 503
25.3.3　バイタルサイン 503
25.3.4　心電図 503
25.3.5　身体所見 503
25.3.5.1　体重 503
25.3.5.2　浮腫の評価 504
25.3.6　神経学的検査 504
25.3.7　眼科検査 504
25.3.8　Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS） 504
25.3.9　Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS） 504
25.4　有効性の結果 504
25.4.1　短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ） 504
25.4.2　アロディニア及び痛覚過敏 507
25.5　結論 507
26.　DS-5565 第 III 相試験—日本における腎機能低下を伴う糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者もしくは腎機能低下を伴う帯状疱疹後神経痛患者を対象とした 14 週間の非盲検試験— 509
26.1　試験方法 509
26.1.1　被験者数の設定根拠 515
26.1.2　用法・用量の設定根拠 515
26.2　被験者背景 515
26.3　安全性の結果 517
26.3.1　有害事象・副作用の分析 517
26.3.1.1　有害事象発現状況 517
26.3.1.2　副作用発現状況 518
26.3.1.3　死亡 518
26.3.1.4　重篤な有害事象 518

26.3.1.5　重要な有害事象 519
26.3.2　臨床検査値 520
26.3.3　バイタルサイン 521
26.3.4　心電図 521
26.3.5　身体所見 521
26.3.5.1　体重 521
26.3.5.2　浮腫の評価 521
26.3.6　Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS） 521
26.3.7　神経学的検査 522
26.3.8　眼科検査 522
26.3.9　Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS） 522
26.4　有効性の結果 522
26.4.1　平均疼痛スコア 522
26.4.2　レスポンダー率 523
26.4.3　短縮版 McGill 疼痛質問票（SF-MPQ） 524
26.4.4　患者の全般的な状態の変化（PGIC） 525
26.4.5　平均睡眠障害スコア 526
26.5　薬物動態の結果 526
26.6　結論 526
27.　DS-5565 第 III 相試験—A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study of DS-5565 in subjects with pain associated with fibromyalgia（DS5565-A-E309）— 528
27.1　試験方法 528
27.1.1　被験者数の設定根拠 534
27.1.2　用法・用量の設定根拠 534
27.2　被験者背景 535
27.3　有効性の結果 537
27.3.1　主要評価項目: 平均疼痛スコア 537
27.3.1.1　主解析 537
27.3.1.2　感度分析 537
27.4　安全性の結果 537
27.4.1　有害事象・副作用の分析 537
27.4.1.1　有害事象発現状況 537
27.4.1.2　副作用発現状況 538
27.4.1.3　死亡 539
27.4.1.4　重篤な有害事象 539
27.4.1.5　重要な有害事象 540

27.4.2 臨床検査値 544
27.4.3 バイタルサイン 545
27.4.4 心電図 545
27.4.5 身体所見 545
27.4.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS） 546
27.5 結論 546
28. DS-5565第III相試験—A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study of DS-5565 in subjects with pain associated with fibromyalgia（DS5565-A-E310）— 547
28.1 試験方法 547
28.1.1 被験者数の設定根拠 553
28.1.2 用法・用量の設定根拠 553
28.2 被験者背景 554
28.3 有効性の結果 556
28.3.1 主要評価項目: 平均疼痛スコア 556
28.3.1.1 主解析 556
28.3.1.2 感度分析 556
28.4 安全性の結果 556
28.4.1 有害事象・副作用の分析 556
28.4.1.1 有害事象発現状況 556
28.4.1.2 副作用発現状況 557
28.4.1.3 死亡 558
28.4.1.4 重篤な有害事象 558
28.4.1.5 重要な有害事象 559
28.4.2 臨床検査値 563
28.4.3 バイタルサイン 564
28.4.4 心電図 564
28.4.5 身体所見 564
28.4.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS） 565
28.5 結論 565
29. DS-5565第III相試験—A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study of DS-5565 in subjects with pain associated with fibromyalgia（DS5565-A-E311）— 566
29.1 試験方法 566
29.1.1 被験者数の設定根拠 572
29.1.2 用法・用量の設定根拠 572
29.2 被験者背景 573

29.3 有効性の結果 575
29.3.1 主要評価項目: 平均疼痛スコア 575
29.3.1.1 主解析 575
29.3.1.2 感度分析 575
29.4 安全性の結果 575
29.4.1 有害事象・副作用の分析 575
29.4.1.1 有害事象発現状況 575
29.4.1.2 副作用発現状況 576
29.4.1.3 死亡 577
29.4.1.4 重篤な有害事象 577
29.4.1.5 重要な有害事象 579
29.4.2 臨床検査値 583
29.4.3 バイタルサイン 584
29.4.4 心電図 584
29.4.5 身体所見 584
29.4.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS） 585
29.5 結論 585
30. DS-5565 第 III 相試験—An open-label extension study of DS-5565 for 52 weeks in pain associated with fibromyalgia— 586
30.1 試験方法 586
30.1.1 被験者数の設定根拠 591
30.1.2 用法・用量の設定根拠 591
30.2 被験者背景 591
30.3 安全性の結果 594
30.3.1 有害事象・副作用の分析 594
30.3.1.1 有害事象発現状況 594
30.3.1.2 副作用発現状況 595
30.3.1.3 死亡 596
30.3.1.4 重篤な有害事象 596
30.3.1.5 重要な有害事象 598
30.3.2 臨床検査値 604
30.3.3 バイタルサイン 604
30.3.4 心電図 604
30.3.5 身体所見 605
30.3.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS） 605
30.4 有効性の結果 605
30.4.1 主要評価項目: 平均疼痛スコア 605

30.5 結論 606
31. DS-5565 第 III 相試験—A randomized, double-blind, placebo-controlled safety study of DS-5565 for treatment of pain due to fibromyalgia in subjects with chronic kidney disease— 607
31.1 試験方法 607
31.1.1 被験者数の設定根拠 611
31.1.2 用法・用量の設定根拠 612
31.2 被験者背景 612
31.3 安全性の結果 613
31.3.1 有害事象・副作用の分析 613
31.3.1.1 有害事象発現状況 613
31.3.1.2 副作用発現状況 614
31.3.1.3 死亡 615
31.3.1.4 重篤な有害事象 615
31.3.1.5 重要な有害事象 615
31.3.2 臨床検査値 618
31.3.3 バイタルサイン 619
31.3.4 心電図 619
31.3.5 身体所見 619
31.3.5.1 体重 619
31.3.6 神経学的検査 619
31.3.7 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS） 619
31.4 有効性の結果 619
31.4.1 平均疼痛スコア 619
31.5 結論 620

略語一覧（1/5）

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
Ae	cumulative amount of compound excreted into urine	累積尿中排泄量
Ae,tau	amount of compound excreted into urine during dosing interval	投与間隔ごとの尿中排泄量
Ae,tau ss	amount of compound excreted into urine during dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔（12時間）ごとの尿中排泄量
$Ae_{0\text{-}4h,SS}$	cumulative amount of compound excreted into urine up to time 4 h at steady state	定常状態における投与後4時間までの累積尿中排泄量
$Ae_{0\text{-}6h}$	cumulative amount of compound excreted into urine up to time 6 h	投与後6時間までの累積尿中排泄量
$Ae_{0\text{-}8h,SS}$	cumulative amount of compound excreted into urine up to time 8 h at steady state	定常状態における投与後8時間までの累積尿中排泄量
$Ae_{0\text{-}12h}$	cumulative amount of compound excreted into urine up to time 12 h	投与後12時間までの累積尿中排泄量
$Ae_{0\text{-}12h,SS}$	cumulative amount of compound excreted into urine up to time 12 h at steady state	定常状態における投与後12時間までの累積尿中排泄量
$Ae_{0\text{-}24h,SS}$	cumulative amount of compound excreted into urine up to time 24 h at steady state	定常状態における投与後24時間までの累積尿中排泄量
$Ae_{0\text{-}36h,SS}$	cumulative amount of compound excreted into urine up to time 36 h at steady state	定常状態における投与後36時間までの累積尿中排泄量
$Ae_{0\text{-}48h}$	cumulative amount of compound excreted into urine up to time 48 h	投与後48時間までの累積尿中排泄量
$Ae_{0\text{-}48h,SS}$	cumulative amount of compound excreted into urine up to time 48 h at steady state	定常状態における投与後48時間までの累積尿中排泄量
$Ae_{0\text{-}72h}$	cumulative amount of compound excreted into urine up to time 72 h	投与後72時間までの累積尿中排泄量
$Ae_{6\text{-}12h}$	segmental amount of compound excreted into urine from time 6 h to time 12 h	投与後6時間から12時間までの区間尿中排泄量
$Ae_{12\text{-}24h}$	segmental amount of compound excreted into urine from time 12 h to time 24 h	投与後12時間から24時間までの区間尿中排泄量
$Ae_{24\text{-}48h}$	segmental amount of compound excreted into urine from time 24 h to time 48 h	投与後24時間から48時間までの区間尿中排泄量
$Ae_{48\text{-}72h}$	segmental amount of compound excreted into urine from time 48 h to time 72 h	投与後48時間から72時間までの区間尿中排泄量
Ae,%Dose	cumulative urinary recovery as a percentage of the administered dose	投与量に対する累積尿中排泄量の割合
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT（GPT）	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic aAcid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST（GOT）	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 6 h	投与後6時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 12 h	投与後12時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}48h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 48 h	投与後48時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}a}$	area under the plasma concentration-time curve up to time a	投与後aまでの血漿中濃度－時間曲線下面積

略語一覧（2/5）

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AUCextr	percentage of extrapolated portion of AUCinf	AUC 外挿部分の比率
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf ss	area under the plasma concentration-time curve up to infinity at steady state	定常状態における無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast ss	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time at steady state	定常状態における定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau ss	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔ごとの AUC
AUPC	area under the time versus pain curve	疼痛スコアの時間曲線下面積
$AUPC_{0\text{-}20}$	area under the time versus pain curve for the first 20 min	最初の 20 分間の疼痛スコアの時間曲線下面積
$AUPC_{0\text{-}60}$	area under the time versus pain curve for the first 60 min	最初の 60 分間の疼痛スコアの時間曲線下面積
BARS	brief ataxia rating scale	簡易運動失調評価尺度
BMI	body mass index	体格指数
BOCF	baseline observation carried forward	－
BPI-SF	Brief Pain Inventory (Short Form)	－
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Cavg	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CFF	critical flicker fusion	臨界融合頻度
CI	confidence interval	信頼区間
CK（CPK）	creatine kinase (creatine phosphokinase)	クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）
CL/F	apparent total body clearance after oral administration	見かけの全身クリアランス
Clast	plasma concentration at the last quantifiable time	定量可能な最終時点における血漿中濃度
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
CLr ss	renal clearance at steady state	定常状態における腎クリアランス
$CLr_{0\text{-}72h}$	renal clearance up to 72 h	投与後 72 時間までの腎クリアランス
CLss/F	apparent total body clearance at steady state	定常状態における見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax ss	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における Cmax
CPT-IP	continuous performance test-identical pairs version	－
CPU	clinical pharmacology unit	－
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影法
Ctrough	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DB	double-blind	二重盲検
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
ΔPR	change from baseline PR interval	PR 間隔のベースラインからの変化量
ΔQRS	change from baseline QRS interval	QRS 間隔のベースラインからの変化量
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline QTcF	プラセボ投与時に対して補正されたΔQTcF
ΔQTcF	change from baseline QTcF	QTcF のベースラインからの変化量

略語一覧（3/5）

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
DILI	drug-induced liver injury	薬剤性肝障害
DPNP	pain associated with diabetic peripheral neuropathy	糖尿病性末梢神経障害性疼痛
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版
DSST	digit symbol substitution test	数字符号置換検査
ED_{50}	dose resulting in 50% of maximal efficacy	50%有効量
eGFR	estimated glomerular filtration rate	糸球体濾過率の推定値
Emax	maximum effect	最大効果
Emin	minimum effect	最小効果
EQ-5D	EuroQoL Instrument 5 Dimensions	－
ESS	Epworth sleepiness scale	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Fe	cumulative percentage of dose excreted into urine	累積尿中排泄率
Fe,tau ss	percentage of dose excreted into urine during dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔（12 時間）ごとの尿中排泄率
$Fe_{0\text{-}12h}$	cumulative percentage of dose excreted into urine up to time 12 h	投与後 12 時間までの累積尿中排泄率
$Fe_{0\text{-}48h}$	cumulative percentage of dose excreted into urine up to time 48 h	投与後 48 時間までの累積尿中排泄率
$Fe_{0\text{-}72h}$	cumulative percentage of dose excreted into urine up to time 72 h	投与後 72 時間までの累積尿中排泄率
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire	線維筋痛症質問票
FM	fibromyalgia	線維筋痛症
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	－
HAV	hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCRU	health care resource utilization	医療資源の利用
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act	－
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	high level group term	－
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
INR	international normalized ratio	国際標準比
IWRS	interactive web response system	双方向ウェブ応答システム
Kel	elimination rate constant associated with the terminal phase	終末相における消失速度定数
LARS	line analog rating scale	－
LDH	lactic acid (lactate) dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	last observation carried forward	最終観察値による欠測値の補完
LSD	lysergic acid diethylamide	－
MATE	multidrug and toxin extrusion	有機カチオン性薬物排出輸送体
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	－

略語一覧（4/5）

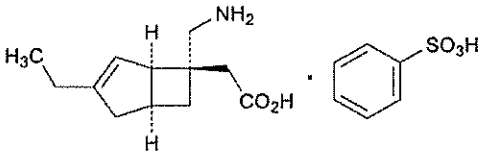
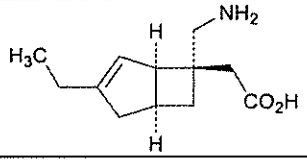
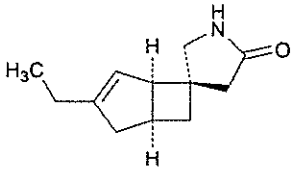
略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology	ICH 国際医薬用語集
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory	－
MI	multiple imputation	多重代入
MINI	Mini-international Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面接法
mITT	modified intent-to-treat	－
MMRM	mixed effect model for repeated measurement	反復測定データに対する線形混合モデル
MNAR	missing not at random	－
MOS	Medical Outcomes Study	－
MOS-Sleep Scale	Medical Outcomes Study-Sleep Scale	－
MRTinf	mean residence time up to infinity	無限大時間までの MRT
MRTinf ss	mean residence time up to infinity at steady state	定常状態における無限大時間までの MRT
NC	not calculated	算出せず
NRS	numerical rating scale	数値評価尺度
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PGIC	patient global impression of change	患者の全般的な状態の変化
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PHN	post-herpetic neuralgia	帯状疱疹後神経痛
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMM	pattern mixture model	－
POMS	profile of mood states	－
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PWC	Physician Withdrawal Checklist	－
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	心拍数により補正した QT 間隔
QTcB	corrected QT interval using Bazett's formula	Bazett 法により補正した QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
Robs	observed cumulative coefficient	累積係数
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF-36	36-item short form health survey	－
SF-MPQ	Short-form McGill Pain Questionnaire	短縮版 McGill 疼痛質問表
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SSS	symptom severity scale	症状重症度尺度
STS	serologic test for syphilis	梅毒脂質抗原使用検査
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
$T_{1/2}$ ss	terminal elimination half-life at steady state	定常状態における終末相の消失半減期
TA_AUE	time-averaged area under the effect curve	時間-効果曲線下平均面積
TEmax	time to Emax	Emax までの時間
THC	delta-9-tetrahydrocannabinol	テトラヒドロカンナビノール
Tlast	last measurable time	定量可能な最終時点
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Tmax ss	time to reach maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
TP	Treponema pallidum	梅毒トレポネーマ抗原
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素

略語一覧（5/5）

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度
VSS-A	VSS-autonomic-anxiety	自律神経症状
VSS-SF	vertigo symptom scale-short form	—
VSS-V	VSS-vertigo-balance	前庭平衡症状
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積
Vz/Fss	Vz/F at steady state	定常状態における見かけの終末相分布容積
w/v	weight per volume	—
WPI	widespread pain index	広範囲疼痛指数

—：該当する表記なし

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
ミロガバリンベシル酸塩	[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate	
ミロガバリン	[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid	
A204-4455（代謝物）	(1*R*,5*S*,6*S*)-3-Ethylspiro[bicyclo[3.2.0]hept-3-ene-6,3'-pyrrolidin]-5'-one	

注）特に断りのない限りミロガバリンベシル酸塩の投与量及び濃度はミロガバリン相当量として表示した。

1. DS-5565 第 I 相試験—A phase 1 open label, two-treatment incomplete three-way crossover single dose study to assess the effect of food on the pharmacokinetics of DS-5565 in healthy subjects—

……資料番号 5.3.1.1-1

1.1 試験方法

表 2.7.6.1-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略: 英国食事の影響試験（1/3）

試験の目的	主要目的: • ミロガバリン 30 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を検討する。 副次目的: 1) 空腹時及び食後にミロガバリン 30 mg を単回経口投与したときの安全性を評価する。 2) 空腹時及び食後にミロガバリンを単回経口投与したときのミロガバリンの薬物動態の被験者内変動を推定する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上 45 歳以下の健康な男女 妊娠可能な女性の場合、適切な避妊法を使用することに同意し、スクリーニング時及び投与前の血清妊娠検査が陰性の者 妊娠の可能性がない女性の場合、以下のいずれかを満たすこと • 不妊手術（投与 6 ヵ月以上前に、両側卵巣又は子宮摘出術、もしくは卵管結紮術）を実施 • 投与 24 ヵ月以上前に自然閉経（無月経）となり、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）が 40 mIU/mL 以上 2) 体格指数（body mass index: BMI）が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 3) 乱用薬物の尿検査及び呼気アルコール検査がいずれも陰性であった者 4) 試験の特性及び試験参加の危険性を理解できる者。治験責任医師又は治験分担医師と十分に対話でき、試験に参加し、試験全体を通して手順を遵守できる者 5) 説明文書・同意文書を読み、治験責任医師、治験分担医師、又は治験協力者と試験内容について話し合う機会を得た後に、文書により試験参加に同意した者 6) Over-volunteering Prevention System へのデータ入力について、文書により同意した者 2. 除外基準 1) スクリーニング時の既往歴、身体所見、心電図、及び臨床検査の結果から、本試験の目的を妨げる又は被験者の安全性に影響を及ぼす可能性のある臨床的に重要な異常が認められた者 2) 被験者の試験参加に影響を及ぼす可能性もしくは不要な危険性を引き起こす可能性のある急性又は慢性の疾患を有する者、もしくはその既往歴がある者 3) 内分泌疾患、甲状腺疾患、肝疾患、呼吸器疾患、腎機能障害、糖尿病、又は冠動脈性心疾患を有する者、もしくは精神疾患の既往歴がある者 4) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴がある者、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: 英国食事の影響試験（2/3）

選択基準・除外基準（つづき）	5) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある手術歴（胃バイパス術等）又は医学的状態を有する者 6) 薬剤（ペニシリンを除く）に対し問題となる副作用を発現している者又はその既往歴がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、又はガバペンチンに対し過敏症の既往歴がある者 7) ヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満の者 8) 妊娠中又は授乳中の女性 9) 閉経前の妊娠の可能性のある女性の場合、確実な避妊法の使用に同意しない者 10) 併用禁止薬を使用した者 11) 過去 3 ヵ月以内に新規化合物又は処方薬に関する他の試験に参加した者 12) 初回投与までの 2 年以内に薬物乱用又はアルコール依存症の既往歴がある者、もしくは現在それらのいずれかが認められる者、又はアルコール摂取が男性で週に 21 単位、女性で 14 単位を超える者 13) 初回投与までの 6 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用した者 14) スクリーニング時の臥位血圧及び心拍数が、収縮期血圧 90～140 mmHg、拡張期血圧 40～90 mmHg、心拍数 40～100 回／分の範囲外であった者 15) スクリーニング時に 10 分以上安静後 3 回記録した心電図で、Bazett 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Bazett's formula: QTcB）の平均値が 450 ms を超えた者 16) 治験実施計画書の試験手順に従わない可能性のある者 17) B 型肝炎、C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）1 又は 2 のいずれかが陽性の者 18) 過去 3 ヵ月以内に献血などで 450 mL を超える失血があった者 19) 健康上の理由で、かかりつけの医師により試験への参加を反対されている者
試験デザイン	無作為化、非盲検、2 投与方法、不完全 3 期クロスオーバー、単回投与試験
被験者数	

	投与順序 1	投与順序 2	合計
投与被験者	11	11	22
完了被験者	11	11	22
中止被験者	0	0	0
解析対象被験者			
薬物動態	11	11	22
安全性	11	11	22

治験薬	ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 DS5565F2H10T04B）
用法・用量 投与期間	以下の A 又は B の用法・用量で、下表に従い単回経口投与した。各投与期の間には、5 日間以上の休薬期間を設けた。 A（空腹時投与）：投与前 10 時間以上及び投与 4 時間後までの絶食下、ミロガバリン 30 mg を単回経口投与 B（食後投与）：10 時間以上絶食後、高脂肪食（食事時間 30 分以内）を摂取後 5 分以内に、ミロガバリン 30 mg を単回経口投与

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期
1	A	B	B
2	B	A	A

評価項目	1) 薬物動態 血漿中濃度、薬物動態パラメータ 2) 安全性 有害事象、臨床検査、便潜血、バイタルサイン、身体所見、心電図
評価スケジュール	表 2.7.6.1-2 参照

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: 英国食事の影響試験（3/3）

統計解析手法	薬物動態: 投与方法、投与順序、投与期を固定効果、投与順序でネストされた被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いた。PROC MIXED の最小二乗平均値を累乗して幾何最小二乗平均値を算出した。被験者間変動係数（%）は、PROC MIXED の残差分散推定値を σ^2 とし、$100 \times \mathrm{sqrt}(\exp(\sigma^2) - 1)$ として算出した。投与方法間の差は、Hodges-Lehmann の推定値を用いて算出した。分布によらない差の 90% CI を Moses 法により算出した。主要評価項目である Cmax 及び AUCinf と副次評価項目である AUClast 及び $T_{1/2}$ の幾何平均値の比の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲に含まれた場合に、血漿中ミロガバリン濃度の薬物動態に対する食事の影響はないと判断することとした。

表 2.7.6.1-2　評価スケジュール: 英国食事の影響試験

	スクリーニング	第 1 期～第 3 期 （各期の休薬期間は 5 日間以上）				事後検査
	Days −21～−1	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	最終投与 7～14 日後
入院		X				
退院					X	
同意取得	X					
既往歴・併用薬	X	X				
被験者背景	X					
身体所見	X	X			X	X
体重	X	X			X	X
身長	X					
血圧、心拍数、呼吸数、体温	X		X[a]	X[a]	X[a]	X
12 誘導心電図	X[b]		X[c]			X
臨床検査（血液・尿）（空腹時）	X	X		X[d]		X
妊娠検査（女性）	X	X				X
FSH（閉経女性）	X					
尿中薬物検査	X	X				
呼気アルコール検査・喫煙調査	X	X				
B 型・C 型肝炎／HIV1 及び 2	X					
便潜血検査	X	X		X		
治験薬投与			X			
薬物動態用採血[e]			X	X	X	
食事時間の記録[f]			X	X	X	
薬理遺伝学用検体[g]			X			
有害事象		X	X	X	X	X

a: 血圧、心拍数、呼吸数、及び体温を投与前（2 時間以内）、投与 6、12、24、及び 48 時間後に測定した。
b: QTcB が 450 ms を超えた場合、2 回実施した。QTc の平均値を症例報告書に記録した。
c: 心電図を投与前（1 時間以内）及び投与 1.5 時間後に記録した。
d: 臨床検査用の採血を投与 24 時間後に実施した。
e: 薬物動態用の採血を投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、36、及び 48 時間後に実施した。
f: 空腹時投与の場合、10 時間以上絶食後、治験薬投与 4 時間後に昼食を摂った。食後投与の場合、10 時間以上絶食後、治験薬投与前に高脂肪食を 30 分以内の食事時間で摂取した。高脂肪食摂取終了後 5 分以内に治験薬を投与した。
g: 同意を得た被験者で第 1 期のみ実施した。

1.1.1　被験者数の設定根拠

統計学的な検出力の算出に基づき、2 つの投与順序に各 9 名、計 18 名の評価可能被験者数を無作為化するように計画した。

米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）で、AUC の被験者間変動係数は、Cmax の変動係数より小さかったため、Cmax の変動係数を被験者数の算出に用いた。ミロガバリン 10～30 mg の投与量で、Cmax の被験者間変動係数の最大値は 31.2%であり、この値を投与量 30 mg の Cmax の被験者間変動の推定値として用いた。被験者内相関を 0.6 と仮定し、被験者内変動係数を（1－0.6）の平方根 × 31.2% = 19.7%と推定した。被験者内変動を 19.7%、真の平均値の比を 1.05、及び 90% CI の同等性の範囲を 0.80～1.25 とした場合、80%以上の検出力で検出できる評価可能被験者数は 18 名と算出された。脱落を考慮し、22 名を登録することとした。

1.1.2　用法・用量の設定根拠

米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）ではミロガバリン 30 mg 単回投与の忍容性は良好であり、この試験で得られた安全性、忍容性、及び薬物動態データに基づき、本試験でのミロガバリンの投与量を 30 mg に設定した。

1.2　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.1-3 に示す。

投与順序 1 と投与順序 2 の被験者背景に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.1-3　被験者背景: 英国食事の影響試験

項目（単位）		投与順序 1 (n = 11)	投与順序 2 (n = 11)	合計 (n = 22)
年齢（歳）	平均値（SD）	22.82（5.546）	26.45（5.922）	24.64（5.900）
性別	男性	6（54.5）	5（45.5）	11（50.0）
	女性	5（45.5）	6（54.5）	11（50.0）
身長（cm）	平均値（SD）	170.73（8.137）	166.82（8.841）	168.77（8.530）
体重（kg）	平均値（SD）	72.00（10.922）	66.35（9.114）	69.17（10.234）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	24.63（2.845）	23.76（1.626）	24.20（2.304）
人種	白人	7（63.6）	9（81.8）	16（72.7）
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3（27.3）	1（9.1）	4（18.2）
	その他	1（9.1）	0	1（4.5）
	アジア人	0	1（9.1）	1（4.5）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
投与順序 1: 空腹時・食後・食後の順、投与順序 2: 食後・空腹時・空腹時の順
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1）Table 15.1.3

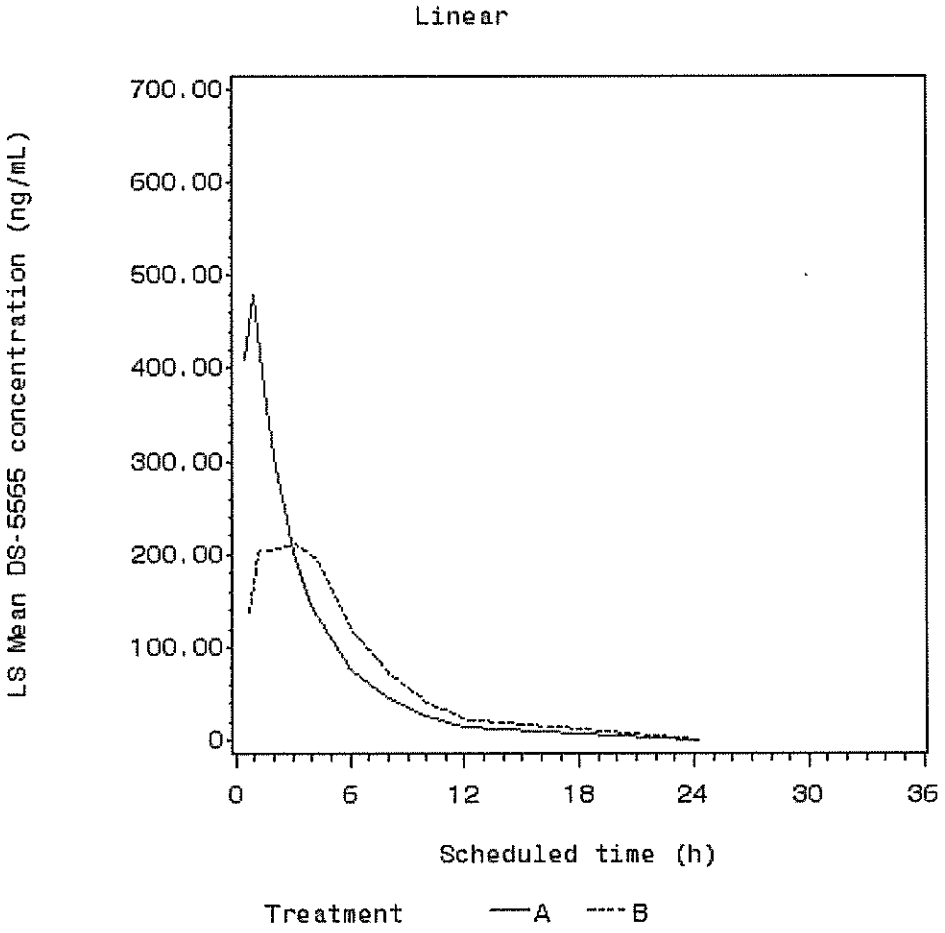
1.3　薬物動態の結果

血漿中ミロガバリン濃度の最小二乗平均値の推移を図 2.7.6.1-1 に示す。ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4 に示す。

各投与期の投与直前の血漿中ミロガバリン濃度は、いずれの被験者でも定量下限未満であり、持ち越し効果は認められなかった。投与後、各投与期の投与 12 時間後まで、すべての被験者で血漿中濃度は定量可能であり、投与 24 時間後でも多くの被験者で定量可能であった。投与 36 時間後では 1 名の被験者でのみ定量可能であり、投与 48 時間後では、すべての被験者で定量下限未満となった。

空腹時にミロガバリン 30 mg を単回経口投与したとき、ミロガバリンの血漿中濃度は速やかに上昇し、投与 1 時間後に Cmax に到達した後、速やかに下降した。食後投与では、ミロガバリンの血漿中濃度は上昇した後、投与 3 時間後に Cmax に達した。空腹時投与と比較して、より緩徐に下降し、広範でより低いピークを示した。

図 2.7.6.1-1　血漿中ミロガバリン濃度推移: 英国食事の影響試験



A: 空腹時投与、B: 食後投与
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1）Figure 9.1

食後にミロガバリン 30 mg を投与したときの Cmax の算術平均値は、空腹時投与より約 42%低かった。Tmax の中央値は、空腹時投与で 1.00 時間に対し、食後投与では 3.00 時間であり、食事により遅延した。食後投与の AUCinf の算術平均値は、空腹時投与より約 9%小さかった。$T_{1/2}$ の算術平均値は、2.93～2.94 時間であり、空腹時投与と食後投与で同様であった。Vz/F 及び CL/F の算術平均値も、空腹時投与と食後投与で同様であった。

表 2.7.6.1-4　ミロガバリンの薬物動態パラメータ：英国食事の影響試験

項目（単位）		空腹時投与（n = 22）	食後投与（n = 22）
Cmax（ng/mL）	算術平均値	509.1	291.1
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値	1675.8	1517.6
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値	1698.4	1541.1
Tmax（h）	中央値（最小値，最大値）	1.00（0.5, 2.0）	3.00（0.5, 6.0）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値	2.933	2.938
Vz/F（L）	算術平均値	76.76	83.91
CL/F（L/h）	算術平均値	18.18	19.83

Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1）Table 15.4.1.12、Table 15.4.1.16

ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを、空腹時投与と食後投与で比較した結果を表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示す。

主要評価項目として、ミロガバリン 30 mg を食後に投与したときの Cmax 及び AUCinf を空腹時投与と比較した。AUCinf の幾何平均値の比（食後／空腹時）の 90% CI は、0.80～1.25 の範囲内であった。一方、Cmax の幾何平均値の比（食後／空腹時）の 90% CI は 0.8 を下回った。

副次評価項目として、ミロガバリン 30 mg を食後に投与したときの AUClast 及び $T_{1/2}$ を空腹時投与と比較した。いずれのパラメータも幾何平均値の比（食後／空腹時）の 90% CI は、0.80～1.25 の範囲内であった。

食後投与の Tmax の中央値は、空腹時投与と比較して 1.62 時間遅延した。Tmax の空腹時投与と食後投与の差の 90% CI は 0 を含まず、食事による Tmax の遅延が認められた。

薬物動態パラメータの被験者間変動は、空腹時投与と食後投与で同様であった。

表 2.7.6.1-5　ミロガバリンの薬物動態パラメータの比較結果（パラメトリック解析）：英国食事の影響試験

項目（単位）	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）	比の 90% CI	被験者間変動係数（%）	
	空腹時	食後			空腹時	食後
AUCinf（ng·h/mL）	1665.0	1534.5	0.922	0.8982, 0.9457	6.9	4.6
Cmax（ng/mL）	492.1	283.9	0.577	0.5262, 0.6326	17.6	24.3
AUClast（ng· h/mL）	1641.4	1510.5	0.920	0.8955, 0.9456	7.1	5.1
$T_{1/2}$（h）	2.875	2.823	0.982	0.9397, 1.0262	11.2	8.7

n = 22
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1）Table 9.4

表 2.7.6.1-6　ミロガバリンの薬物動態パラメータの比較結果（ノンパラメトリック解析）：英国食事の影響試験

項目（単位）	中央値		差（Hodges-Lehman の推定値、食後 − 空腹時）	90% CI
	空腹時	食後		
Tmax（h）	1.00	3.00	1.62	1.02, 2.38

n = 22
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1）Table 9.5

1.4 安全性の結果

1.4.1 有害事象・副作用の分析

1.4.1.1 有害事象発現状況

1.4.1.1.1 有害事象発現率

有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-7 に示す。

有害事象の発現率は、空腹時投与で 90.9%（20/22）及び食後投与で 77.3%（17/22）であった。最も発現率の高かった器官別大分類は、神経系障害であった。

2名以上の被験者で認められた有害事象は、傾眠（17名）、頭痛（12名）、浮動性めまい（11名）、失見当識（5名）、疲労（3名）、頭部不快感（2名）、及び視力障害（2名）であった。

頭痛及び頭部不快感を除き、神経系障害は食後投与より空腹時投与で多く発現した。ほとんどの神経系障害は、投与後 11 時間以内に発現し、持続期間は 2 日間未満であった。

表 2.7.6.1-7 有害事象発現状況: 英国食事の影響試験

投与方法		空腹時投与	食後投与	合計
評価被験者数		22	22	22
発現被験者数（%）		20（90.9）	17（77.3）	22（100.0）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）		
神経系障害	傾眠	12（54.5）	10（45.5）	17（77.3）
	頭痛	6（27.3）	11（50.0）	12（54.5）
	浮動性めまい	9（40.9）	3（13.6）	11（50.0）
	失見当識	5（22.7）	0	5（22.7）
	頭部不快感	1（4.5）	1（4.5）	2（9.1）
	嗜眠	1（4.5）	0	1（4.5）
胃腸障害	腹部不快感	0	1（4.5）	1（4.5）
	腹痛	1（4.5）	0	1（4.5）
	下痢	1（4.5）	0	1（4.5）
	胃食道逆流性疾患	0	1（4.5）	1（4.5）
	舌浮腫	0	1（4.5）	1（4.5）
	歯痛	1（4.5）	0	1（4.5）
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	3（13.6）	0	3（13.6）
	カテーテル留置部位疼痛	1（4.5）	0	1（4.5）
	カテーテル留置部位関連反応	1（4.5）	0	1（4.5）
眼障害	視力障害	1（4.5）	1（4.5）	2（9.1）
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	1（4.5）	0	1（4.5）
感染症および寄生虫症	耳感染	0	1（4.5）	1（4.5）
傷害、中毒および処置合併症	関節脱臼	1（4.5）	0	1（4.5）

MedDRA/J V.14.0
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-1）Table 15.3.1.1、Table 10.1

1.4.1.1.2 重症度別の有害事象発現率

重度の有害事象は認められなかった。ほとんどの有害事象は軽度であった。中等度の有害事象は、頭痛 9 名、傾眠 2 名、浮動性めまい、頭部不快感、歯痛、カテーテル留置部位疼痛、耳感染、及び関節脱臼各 1 名であった。

1.4.1.2　副作用発現状況

1.4.1.2.1　副作用発現率

副作用発現状況を表 2.7.6.1-8 に示す。

副作用の発現率は、空腹時投与で 90.9% (20/22) 及び食後投与で 72.7% (16/22) であった。投与 34.5 時間後以降に発現した頭痛を除き、すべての神経系障害は副作用と判断された。2 名以上の被験者で認められた副作用は、傾眠 (17 名)、頭痛 (8 名)、浮動性めまい (11 名)、失見当識 (5 名)、疲労 (3 名)、頭部不快感 (2 名)、及び視力障害 (2 名) であった。

表 2.7.6.1-8　副作用発現状況: 英国食事の影響試験

投与方法		空腹時投与	食後投与	合計
評価被験者数		22	22	22
発現被験者数 (%)		20 (90.9)	16 (72.7)	22 (100.0)
器官別大分類	基本語	発現被験者数 (%)		
神経系障害	頭痛	6 (27.3)	7 (31.8)	8 (36.4)
	浮動性めまい	9 (40.9)	3 (13.6)	11 (50.0)
	頭部不快感	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)
	傾眠	12 (54.5)	10 (45.5)	17 (77.3)
	失見当識	5 (22.7)	0	5 (22.7)
	嗜眠	1 (4.5)	0	1 (4.5)
胃腸障害	腹痛	1 (4.5)	0	1 (4.5)
	胃食道逆流性疾患	0	1 (4.5)	1 (4.5)
	舌浮腫	0	1 (4.5)	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	3 (13.6)	0	3 (13.6)
眼障害	視力障害	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)

MedDRA/J V.14.0
Source: 治験総括報告書 (5.3.1.1-1) Table 15.3.1.1、Table 15.3.1.4

1.4.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

1.4.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

1.4.1.5　重要な有害事象

中止に至った有害事象は認められなかった。

1.4.2　臨床検査値

臨床検査値の平均値に、ミロガバリン投与との関連が疑われる変化は認められなかった。

臨床的に有意な臨床検査値異常はなかった。

1.4.3　バイタルサイン

各投与方法で、投与 6 時間後の心拍数の最小二乗平均値に一貫した増加がわずかに認めら

れた。心拍数の最小二乗平均値は、ベースラインより空腹時投与で 7.5 回／分、食後投与で 8.0 回／分増加し、その増加量は投与方法間で同様であった。プラセボ対照ではないため、心拍数の増加とミロガバリンとの関連性は判断できないが、投与 4 時間後の昼食の摂取が関連している可能性が考えられた。収縮期及び拡張期血圧、体温、並びに呼吸数の平均値に、特筆すべき投与後の変化は認められなかった。また、バイタルサインの個別値に、有意な変化は認められなかった。

1.4.4　心電図

投与 1.5 時間後の心拍数の最小二乗平均値は、ベースラインより空腹時投与では 0.1 回／分減少したが、食後投与で 11.7 回／分増加した。食後投与では、同時に QT 間隔の平均値が 26.6 ms 短縮した。その他の心電図パラメータの平均値に投与方法間で大きな違いは認められなかった。心電図所見は、基準値範囲外であった心電図パラメータを含め、臨床的に有意ではないと判断された。ミロガバリンの空腹時投与及び食後投与で、QT 間隔、QTcB、又は Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Fridericia's formula: QTcF）に有意な変化は認められなかった。

1.5　結論

- 健康被験者にミロガバリン 30 mg を食後に単回投与したとき、空腹時投与と比較し、AUCinf の算術平均値は約 9%減少したが、食後／空腹時の幾何平均値の比の 90% CI は、0.80～1.25 の範囲内であり、ミロガバリンの薬物動態は、空腹時投与と食後投与で同等であると考えられた。
- ミロガバリン 30 mg を食後に単回投与したとき、Tmax の中央値が 3 倍遅延、及び Cmax の算術平均値は約 42%低下し、吸収速度の低下が認められた。
- ミロガバリン 30 mg を単回投与したとき、空腹時投与と食後投与で、被験者間変動は同様であった。
- 健康被験者にミロガバリン 30 mg を単回投与したとき、空腹時投与及び食後投与で安全性の懸念はなく、忍容性は良好であった。
- ミロガバリン 30 mg を単回投与したときの安全性は、空腹時投与よりも食後投与の方が良好な傾向を示し、特に浮動性めまい及び失見当識の発現率が食後投与で低かった。これは食後投与の方が Cmax が低い結果と一致するものであった。

2. DS-5565 第 I 相試験—A phase 1, open-label, randomized, two-way crossover study to assess the effect of food on the pharmacokinetics of the to-be-marketed (phase 3) formulation of DS-5565 tablet in healthy subjects—
……資料番号 5.3.1.1-2

2.1 試験方法

表 2.7.6.2-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略: 米国市販予定製剤食事の影響試験 (1/3)

試験の目的	主要目的: • 健康被験者にミロガバリン市販予定製剤（第 III 相試験用、15 mg 錠）を単回経口投与したときの、薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する。 副次目的: • 健康被験者に空腹時又は食後（高脂肪食）にミロガバリン市販予定製剤（第 III 相試験用、15 mg 錠）を単回経口投与したときの、安全性、忍容性、及び副次的薬物動態パラメータを評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上 60 歳以下の男女で、スクリーニング時の体格指数（body mass index: BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者 2) スクリーニング時の既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図、血液生化学検査、血液学的検査、ウイルス検査、及び尿検査の結果に基づき、健康と判断された者 3) 女性の場合、以下のいずれかに該当する、妊娠の可能性がない者、又は妊娠可能である場合、医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができる者 i) 以下のいずれかに該当する、妊娠の可能性がない女性 • 不妊手術（初回投与 6 ヵ月以上前に、両側卵管結紮術、もしくは両側卵巣又は子宮摘出術）を実施 • 初回投与 24 ヵ月以上前から自然閉経（無月経）の状態が続いているか、55 歳未満の場合、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）が 40 mIU/mL 以上 ii) 妊娠可能である場合、スクリーニングの 3 ヵ月以上前からホルモン剤以外の避妊法を使用し、スクリーニングから治験薬最終投与 30 日後までは、使用中の避妊法に加え殺精子剤コンドームの併用に同意した女性。ホルモン剤以外の避妊法には、子宮内避妊用具、バリア法、殺精子剤、及びこれらの併用を含むものとする。 4) 男性の場合、初回投与から最終投与 90 日後まで、コンドーム及び殺精子剤の使用に同意した者 5) 男性の場合、初回投与から最終投与 90 日後まで、精子提供しないことに同意した者 6) 試験期間中及び最終投与 4 週間後まで、血液、血漿、血小板、及びその他の血液成分を提供しないことに同意した者 7) 初回投与開始 2 日前から入院期間中に、アルコール、コーラ、茶、コーヒー、チョコレート、及びその他のカフェイン含有食品を摂取しないことに同意した者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: 米国市販予定製剤食事の影響試験（2/3）

選択基準・除外基準（つづき）	8) スクリーニング開始前に同意文書に署名した者。立会人の連署及び連署日も記入の上、被験者の署名日をもって同意文書を文書化する。被験者は適切な Health Insurance Portability and Accountability Act（HIPAA）承諾書にも署名及び署名日を記入する。 2. 除外基準 1) 初回投与までの 14 日以内に、処方薬又は一般用医薬品の全身又は局所投与を受けた者、もしくはハーブ系サプリメントを使用した者 2) 初回投与までの 3 ヵ月以内に、経口、注射、又は皮下埋没型ホルモン剤による避妊法、もしくはホルモン補充療法を受けた女性 3) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある外科手術歴（消化管手術等。ただし、胆嚢切除及び虫垂切除は除く）を有する者 4) 臨床検査値が基準値範囲外であり、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要であると判断された者 i) スクリーニング時に、肝機能検査値（AST [GOT]、ALT [GPT]、総ビリルビン、及び ALP）が基準値上限を超える者 ii) スクリーニング時のヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満の者 iii) 各投与期開始前の臨床検査値に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により試験継続の可否を判断した。 5) スクリーニング時に、10 分間安静後の仰臥位での収縮期／拡張期血圧が 140/90 mmHg を超える又は 90/50 mmHg 未満であり、10 分以上後に実施した再検査で同様の結果が確認された者 6) スクリーニング時に、10 分間安静後の仰臥位での脈拍数が 100 回／分を超える又は 40 回／分未満の者 7) スクリーニング時に、Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Fridericia's formula: QTcF）が 450 ms を超える者 8) 初回投与までの 56 日以内に、大量の献血をした者又は重大な失血があった者 9) 初回投与までの 7 日以内に血漿成分献血を行った者 10) 初回投与までの 30 日以内に輸血又は血液製剤の投与を受けた者 11) 現在他の試験に参加している者、又は初回投与までの 30 日以内に他の試験に参加していた者 12) アルコール摂取量が週に 28 単位を超える男性又は週に 14 単位を超える女性、もしくは過去 2 年以内に重大なアルコール依存症又は薬物／化学物質乱用の既往歴がある者 13) 初回投与までの 6 ヵ月以内にタバコ製品又はニコチン含有製品（ガム又はパッチタイプの禁煙補助薬等）を使用した者 14) スクリーニング時及び入院時の乱用薬物、コチニン、及びアルコール検査が陽性であった者 15) 妊娠中（検査結果に基づく）又は授乳中の女性 16) 適切な避妊法を使用していない者 17) 初回投与までの 4 週以内に臨床的に重要な疾患を発症した者 18) B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）抗体が陽性の者 19) スクリーニング時の既往歴、身体所見、臨床検査、又は 12 誘導心電図の結果から、臨床的に重要な肝疾患、腎疾患、心血管疾患（深部静脈血栓症又は肺塞栓症等）、精神疾患、肺疾患、代謝疾患、内分泌疾患、神経疾患（過去 6 ヵ月以内の一過性脳虚血発作又は脳卒中等）、消化器疾患（薬物の吸収に影響を及ぼす状態等）、血液疾患、癌疾患、網膜症等の既往歴又は合併症があると判断された者 20) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: 米国市販予定製剤食事の影響試験（3/3）

選択基準・除外基準（つづき）	21) コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）の回答内容もしくは治験責任医師又は治験分担医師の意見に基づき、自殺のリスクがあると認められた者。過去 12 ヵ月以内の積極的な自殺念慮、自殺企図、及び自殺行為に関する質問（C-SSRS「自殺念慮の項」の質問 3、4、又は 5、もしくは「自殺行為の項」のいずれかの質問）に対して「はい」と回答した被験者は試験から除外し、速やかに精神医療専門家による適切な評価を受けることとした。 22) ペニシリン以外の薬剤に対する副作用の合併症又は既往歴がある者。ベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン又はガバペンチンに対して過敏症の既往歴がある者 23) 実施医療機関の被雇用者 24) 治験責任医師又は治験分担医師が本試験に参加すべきではないと判断した者 25) 本試験の被験者の家族
試験デザイン	非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー試験
被験者数	投与被験者: 30 名（各投与順序で 15 名） 完了被験者: 30 名 中止被験者: 0 名 解析対象被験者 薬物動態: 30 名 安全性　: 30 名
治験薬	ミロガバリン市販予定製剤（第 III 相試験用製剤）15 mg 錠 （ロット番号 P116147-0001L001）
用法・用量 投与期間	以下の A 又は B の用法・用量で、下表に従い投与した。各投与期の間には、3 日間以上の休薬期間を設けた。 A（空腹時投与）: 投与前 10 時間以上絶食後、15 mg 錠を単回経口投与 B（食後投与）　: 投与の 10 時間以上前から 30 分前まで絶食し、標準高脂肪食（食事時間 30 分以内）を摂取後に 15 mg 錠を単回経口投与

投与順序	第 1 期	第 2 期	被験者数
1	A	B	15
2	B	A	15

評価項目	1) 薬物動態 i) 薬物動態の主要評価項目 ミロガバリンの Cmax 及び AUCinf ii) 薬物動態の副次的評価項目 ミロガバリンの Tmax、AUClast、$T_{1/2}$、CL/F、及び Vz/F 2) 安全性 有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）、並びに C-SSRS
評価スケジュール	表 2.7.6.2-2 参照
統計解析手法	薬物動態: 自然対数変換したミロガバリンの Cmax、AUCinf、及び AUClast を、混合効果分散分析モデルを用いて投与方法間で比較した。各パラメータについて、幾何平均値の比（食後／空腹時）の推定値及び 90% CI を算出した。各パラメータの幾何平均値の比の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内にあるとき、ミロガバリンの薬物動態に食事の影響はないと結論することとした。

表 2.7.6.2-2　評価スケジュール: 米国市販予定製剤食事の影響試験

時期	スクリーニング[a]	入院	第 1 期及び第 2 期[b]																		事後検査
Day[c]	−21〜−2	−1	1																	2	最終投与 10〜15 日後
項目／時間			−0.5	投与前	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0	6.0	8.0	10.0	12.0	14.0	22.0	24.0	
同意取得	X																				
選択・除外基準	X	X																			
既往歴／前治療薬	X	X																			
身体検査（体重含む）	X	X																		X[d]	
身長及び BMI	X																				
C-SSRS	X																			X[d]	
薬物、コチニン、及びアルコールのスクリーニング	X	X																			
ウイルス検査	X																				
妊娠検査（血清）	X																				
妊娠検査（尿）		X																		X[d]	
FSH[e]	X																				
血液学的検査、生化学検査、及び尿検査	X	X																		X[f]	
12 誘導心電図	X	X																		X[d]	
バイタルサイン（血圧、心拍数、口腔温、及び呼吸数）	X	X																			
バイタルサイン（血圧及び心拍数）				X							X			X						X[f]	
電話での事後調査																					X
ジェノタイピング検体				X																	
治験薬投与					X																
高脂肪食投与（食後投与のみ）			X																		
薬物動態用検体				X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
有害事象	X																				
併用薬	X																				
入院		X																			

a: 初回投与までの 21 日以内に実施した。　b: 第 1 期と第 2 期との間に 3 日間の休薬期間を設けた。
c: 第 1 期投与前日（Day −1）を除き、第 1 期及び第 2 期の投与日をそれぞれ表すものとした。
d: 第 2 期又は早期中止時に実施した。　e: 自然閉経した 55 歳未満の女性を対象とした。　f: 又は早期中止時

2.1.1　被験者数の設定根拠

本試験の被験者数は、英国食事の影響試験（5.3.1.1-1）の Cmax に基づき設定した。割付比率が等しく、第一種過誤を 0.05、90% CI の同等性の範囲を 0.80～1.25、幾何平均値の比の期待値を 1.05、被験者内変動係数を 24%（英国食事の影響試験の Cmax に基づく）と仮定すると、食事による影響がないことを 80%以上の検出力で示すためには、26 名の被験者数が必要と算出された。脱落を考慮して 30 名の被験者を登録し、2 群に無作為に割り付けることとした。

2.1.2　用法・用量の設定根拠

先行して実施した第 I 相及び第 II 相試験の結果、ミロガバリンを単回投与したときの忍容性は 30 mg まで良好であった。また、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第 III 相試験では、ミロガバリン 15 mg 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与の忍容性は良好であった。これらの結果に基づき、ミロガバリン市販予定製剤の最高含量を 15 mg とした。さらに、ミロガバリンの半減期の平均値は約 3～5 時間と短く、14 日間反復投与後の蓄積率も約 1.2 と明らかな蓄積は認められなかったことから、15 mg 単回投与による曝露量（Cmax 等）は、15 mg 1 日 2 回投与による定常状態での曝露量と同等であると想定した。よって、本試験ではミロガバリン 15 mg 単回経口投与とした。

2.2　被験者背景

本試験の被験者背景を表 2.7.6.2-3 に示す。

30 名の登録被験者のうち、男性の割合は 63.3%、女性の割合は 36.7%であり、60.0%の被験者が白人であった。平均年齢は 35.9 歳であった。

表 2.7.6.2-3　被験者背景: 米国市販予定製剤食事の影響試験

項目（単位）		全被験者 (n = 30)
年齢（歳）	平均値（SD）	35.9（12.14）
性別	男性	19（63.3）
	女性	11（36.7）
身長（cm）	平均値（SD）	170.93（10.664）
体重（kg）	平均値（SD）	74.78（12.764）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	25.50（3.010）
民族	ヒスパニック系又はラテン系	14（46.7）
	非ヒスパニック系又はラテン系	16（53.3）
人種	白人	18（60.0）
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	10（33.3）
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1（3.3）
	ハワイ人又は他の太平洋諸島人	1（3.3）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2）Table 7.1

2.3　薬物動態の結果

2.3.1　血漿中ミロガバリンの薬物動態プロファイル

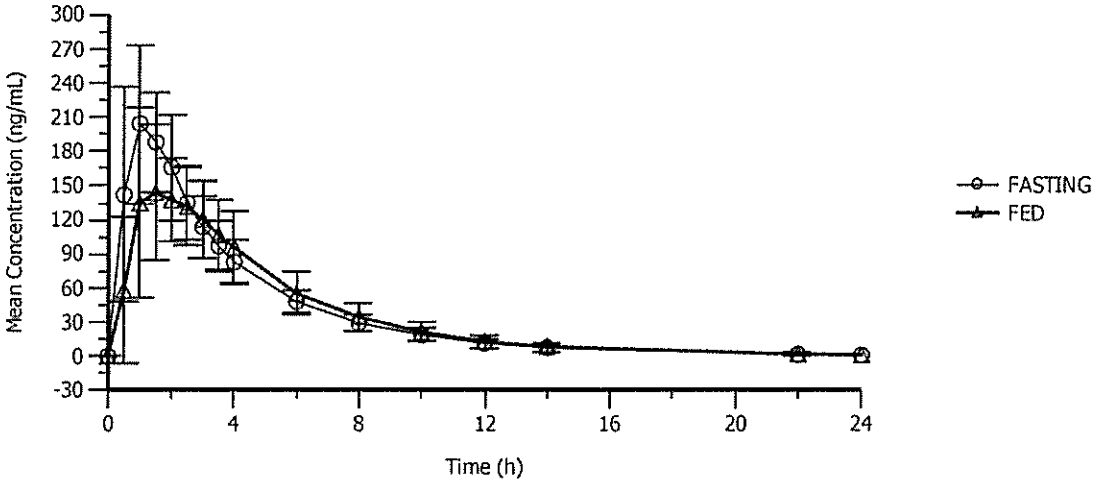
ミロガバリンの空腹時投与及び食後投与時の平均血漿中濃度推移について、投与 24 時間後までの結果を図 2.7.6.2-1 に、投与 4 時間後までの結果を図 2.7.6.2-2 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-4 に、ミロガバリンの薬物動態パラメータを空腹時投与と食後投与で比較した結果を表 2.7.6.2-5 に示す。

ミロガバリンを食後投与したときの Cmax の算術平均値は、空腹時投与と比較して約 18%低かった。AUClast の算術平均値は、空腹時投与と食後投与で大きな違いは認められなかった。Tmax の中央値（最小値～最大値）は、空腹時投与の 1.00（0.50～2.50）時間に対し、食後投与では 1.50（1.00～3.50）時間であり、食後投与でわずかに遅延した。他の副次的薬物動態パラメータ（Vz/F、CL/F、及び $T_{1/2}$）に、空腹時投与と食後投与とで大きな違いは認められなかった。

Cmax の幾何平均値の比（食後／空腹時）（90% CI）は 0.82（0.75～0.89）であった。AUClast 及び AUCinf は食事により約 6%減少したものの、幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 0.94（0.91～0.97）及び 0.94%（0.91～0.97）であり、90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。以上の結果から、ミロガバリンの Cmax は食後投与時に低下する傾向が認められたものの、AUClast と AUCinf には空腹時投与と食後投与とで大きな違いは認められないことが示唆された。

図 2.7.6.2-1　ミロガバリン空腹時投与及び食後投与 24 時間後までの血漿中ミロガバリン濃度推移: 米国市販予定製剤食事の影響試験

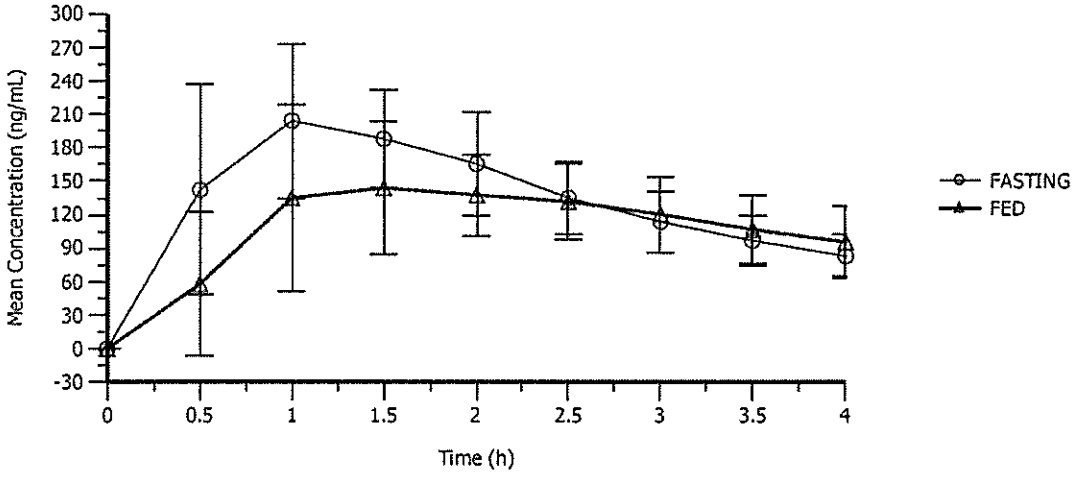
Analyte=A200-0700



算術平均値（SD）
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2）Figure 9.1

図 2.7.6.2-2　ミロガバリン空腹時投与及び食後投与 4 時間後までの血漿中ミロガバリン濃度推移: 米国市販予定製剤食事の影響試験

Analyte=A200-0700



算術平均値（SD）
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2）Figure 9.2

表 2.7.6.2-4　ミロガバリン空腹時投与及び食後投与時のミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ：米国市販予定製剤食事の影響試験

項目（単位）		A: 空腹時投与 (n = 30)	B: 食後投与 (n = 30)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	230（53.1）	188（40.1）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.00（0.50, 2.50）	1.50（1.00, 3.50）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	884（157）	833（155）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	894（158）	843（157）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	3.29（0.77）	3.41（0.82）
CL/F（L/h）	算術平均値（SD）	17.3（2.82）	18.4（3.18）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	81.9（23.6）	90.3（28.2）

Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2）Table 9.1

表 2.7.6.2-5　ミロガバリン空腹時投与及び食後投与時のミロガバリン血漿中薬物動態パラメータの比較：米国市販予定製剤食事の影響試験

項目（単位）	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 [a]	比の 90% CI	
	A: 空腹時投与 (n = 30)	B: 食後投与 (n = 30)	(B/A)	上限	下限
Cmax（ng/mL）	224.6	183.8	0.8186	0.7533	0.8895
AUClast（ng·h/mL）	871.7	820.0	0.9407	0.9100	0.9723
AUCinf（ng·h/mL）	881.1	829.6	0.9416	0.9108	0.9734

a: 空腹時投与の幾何最小二乗平均値に対する食後投与の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.1.1-2）Table 9.2

2.4　安全性の結果

2.4.1　有害事象・副作用の分析

2.4.1.1　有害事象発現状況

2.4.1.1.1　有害事象発現率

有害事象発現状況を表 2.7.6.2-6 に示す。

有害事象発現率は 16.7%（5/30）であり、空腹時投与で 6.7%（2/30）、食後投与で 10.0%（3/30）であった。2名以上に発現した有害事象は動悸であった（空腹時投与及び食後投与の各1名）。

表 2.7.6.2-6　有害事象発現状況：米国市販予定製剤食事の影響試験

対象集団		A: 空腹時投与	B: 食後投与
評価被験者数		30	30
発現被験者数（%）		2（6.7）	3（10.0）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）	
心臓障害	動悸	1（3.3）	1（3.3）
神経系障害	頭痛	1（3.3）	0
	傾眠	0	1（3.3）
生殖系および乳房障害	月経困難症	0	1（3.3）

MedDRA/J V.15.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-2）Table 10.2

2.4.1.1.2　**重症度別の有害事象発現率**

中等度と判定された有害事象は空腹時投与に発現した頭痛 1 件のみであった。その他の有害事象はいずれも軽度であった。

2.4.1.2　**副作用発現状況**

2.4.1.2.1　**副作用発現率**

本試験で発現した有害事象 5 件のすべてが副作用と判断された。副作用発現率は、空腹時投与で 6.7%（2/30）、食後投与で 10.0%（3/30）であった。

2.4.1.3　**死亡**

死亡は認められなかった。

2.4.1.4　**重篤な有害事象**

重篤な有害事象は認められなかった。

2.4.1.5　**重要な有害事象**

中止に至った有害事象は認められなかった。

2.4.2　臨床検査値

臨床的に有意な臨床検査値の変動は認められなかった。

2.4.3　バイタルサイン

臨床的に有意なバイタルサインの変化は認められなかった。

2.4.4　心電図

臨床的に有意な心電図の変化は認められなかった。

2.4.5　身体所見

臨床的に有意な身体所見の変化は認められなかった。

2.4.6　Columbia-Suicide Severity Rating Scale

自殺念慮及び自殺行為の評価尺度である C-SSRS を用いて、自殺傾向を評価した。スクリーニング時及び第 2 期 2 日目の評価時点において、すべての回答は陰性であった。

2.5　結論

- 健康被験者にミロガバリン市販予定製剤 15 mg を単回経口投与したとき、食事によりミロガバリンの Cmax は約 18%低下し、幾何平均値の比（食後／空腹時）の 90% CI

は 0.75～0.89 であった。事前に設定した同等性の範囲である 0.80～1.25 の範囲外であったことから、ミロガバリンの Cmax に対する食事の影響が認められた。

- ミロガバリンの AUC について、幾何平均値の比（90% CI）は、AUClast で 0.94（0.91～0.97）、AUCinf で 0.94（0.91～0.97）であった。いずれの 90% CI も 0.80～1.25 の範囲内であり、ミロガバリンの総曝露量に有意な食事の影響は認められなかった。
- 健康被験者に対し、空腹時又は食後にミロガバリン 15 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に問題は認められなかった。

3. DS-5565 第 I 相試験—A randomized, placebo-controlled, double-blind, single ascending dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of DS-5565 in healthy volunteers—

……資料番号 5.3.3.1-1

3.1 試験方法

表 2.7.6.3-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略: 米国 P1 単回投与試験 (1/3)

試験の目的	主要目的: 1) 健康被験者にミロガバリンを単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 2) 健康被験者にミロガバリンを単回投与したときの血漿中及び尿中薬物動態を検討する。 副次目的: 1) ミロガバリンの鎮静作用を line analog rating scale (LARS) -sedation、Epworth sleepiness scale (ESS) 及び profile of mood states (POMS) により評価する。 2) 注意力に対するミロガバリンの影響を数字符号置換検査 (digit symbol substitution test: DSST)、continuous performance test-identical pairs version (CPT-IP) 及び臨界融合頻度 (critical flicker fusion: CFF) 検査により評価する。 3) めまいに対するミロガバリンの影響を vertigo symptom scale-short form (VSS-SF) により評価する。 4) 運動失調に対するミロガバリンの影響を簡易運動失調評価尺度 (brief ataxia rating scale: BARS) により評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (最初の被験者の登録日) ～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (最終被験者の最終観察日)
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上 45 歳以下の健康な男女 2) 女性の場合、以下のいずれかに該当する妊娠の可能性のない者 • 不妊手術 (投与 6 ヵ月以上前に卵管結紮術もしくは両側卵巣又は子宮摘出術) を実施 • 投与 24 ヵ月以上前に自然閉経 (無月経) となり、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone: FSH) が 40 mIU/mL 以上 3) 女性の場合、スクリーニング時及び投与までの 48 時間以内の血清妊娠検査が陰性の者 4) 体格指数 (body mass index: BMI) が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者 5) 登録前に、既往歴、身体所見、臨床検査、及び 12 誘導心電図の結果に基づき、臨床的に重要な異常がなく健康と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 6) 本試験の手順を理解し、遵守する意志がある者、かつ治験薬の投与方法を遵守する意志がある者 7) スクリーニング前に、文書による同意が得られた者 8) スクリーニング時及び入院時の薬物乱用及びアルコールに対する尿検査が陰性の者 9) スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 抗体、B 型肝炎表面 (hepatitis B surface: HBs) 抗原、及び C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) 抗体が陰性の者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: 米国 P1 単回投与試験（2/3）

選択基準・除外基準（つづき）	2. 除外基準 1) 妊娠の可能性がある女性、妊娠中（検査結果に基づく）又は授乳中の女性 2) 薬物乱用の既往歴がある者 3) 投与日までの 2 年以内にアルコール依存症の既往歴がある者 4) ペニシリン以外の薬剤に対して問題となるアレルギー反応の既往歴がある者 5) ベシル酸塩又はベンゼンスルホン酸に対して過敏症のある者 6) プレガバリン又はガバペンチンに対して過敏症のある者 7) 同意取得が無効になる又は試験手順の遵守を制限する精神的又は情緒障害の既往歴又は合併症があると、治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 8) スクリーニング時の既往歴、身体所見、臨床検査、及び 12 誘導心電図の結果から、臨床的に重要な心疾患、肝疾患、腎疾患、肺疾患、内分泌疾患、神経疾患、感染症、消化器疾患、血液疾患、又は癌疾患の既往歴又は合併症があると、治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 9) アルコール性又は非アルコール性の肝疾患、もしくは脂肪肝の既往歴又は合併症がある者 10) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 11) 先天性 QT 延長症候群の既往歴、原因不明で溺れたことがある、もしくはあらゆる失神又は意識消失の既往歴がある者 12) スクリーニング時（仰臥位で 10 分以上安静後）に 3 回連続で記録した心電図（間隔は 2 分以内）の Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Fridericia's formula: QTcF）の平均値が 450 ms を超える者 13) スクリーニング時に 3 回連続で実施した心電図のいずれかに、QT 間隔の正確な測定に影響を及ぼす異常波形がある者 14) 併用薬（自然閉経後以外の女性に対するホルモン補充療法は除く）が必要な者 15) 治験実施計画書に規定された前治療薬を使用した者 16) 入院 24 時間前から退院までにアルコール含有食品又は飲料を摂取した者 17) 投与前日までの 56 日以内に 500 mL 以上の全血献血又は重大な失血があった者 18) 投与前日までの 7 日以内に血漿成分献血を行った者 19) 投与日までの 30 日以内に他の新規薬剤の試験に参加した者 20) 投与日までの 6 ヵ月以内にタバコ製品又はニコチン含有製品（ガム又はパッチタイプの禁煙補助薬等）を使用した者 21) 試験実施に関与する治験責任医師、治験分担医師、薬剤師、治験コーディネーター、又はその他の治験スタッフと関係がある、もしくは治験依頼者又は本試験に関与する開発業務受託機関の従業員 22) 本試験に過去又は現在登録されている被験者の家族 23) スクリーニング時の臨床検査値が基準値範囲外であり、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題があると判断された者。肝機能検査値（AST［GOT］、ALT［GPT］、総ビリルビン、及び LDH）は基準値上限以下であること。スクリーニング時の肝機能検査に関して、臨床的に問題ない異常高値であった場合、再検査を可能とした。再検査の結果が基準値範囲内の場合、投与前日の臨床検査結果も基準値範囲内であれば登録可能とした。 24) スクリーニング時のヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満の者 25) 本試験のコホートに既に組み入れられた者
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、逐次、漸増、単回投与試験

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: 米国 P1 単回投与試験（3/3）

被験者数		プラセボ群	ミロガバリン 3 mg 群	ミロガバリン 5 mg 群	ミロガバリン 10 mg 群	ミロガバリン 30 mg 群	ミロガバリン 50 mg 群	ミロガバリン 75 mg 群	合計
	投与被験者	12	6	6	6	6	6	6	48
	完了被験者	12	6	6	6	6	6	6	48
	中止被験者	0	0	0	0	0	0	0	0
	解析対象被験者								
	薬物動態	–	6	6	6	6	6	6	36
	薬力学	12	6	6	6	6	6	6	48
	安全性	12	6	6	6	6	6	6	48
治験薬	ミロガバリン粉末（ロット番号 D5565X1S09T01A） ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F1H10T03A） ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 D5565F2H10T04A） ミロガバリン 25 mg 錠（ロット番号 D5565F1H10T05A） ミロガバリン製剤に対応するプラセボ製剤								
用法・用量 投与期間	ミロガバリン 3 mg、5 mg、10 mg、30 mg、50 mg、75 mg、又はプラセボを単回投与								
評価項目	1) 薬物動態 血漿中濃度、尿中濃度、薬物動態パラメータ 2) 薬力学 LARS-sedation、ESS、POMS、DSST、CPT-IP、CFF、VSS-SF、BARS 3) 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図								
評価スケジュール	表 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 参照								
統計解析手法	線形回帰モデルを用いて薬物動態パラメータ（AUCinf、AUClast、及び Cmax）の用量比例性を検討した。								

表 2.7.6.3-2　評価スケジュール（試験手順）：米国 P1 単回投与試験（1/2）

時期・Day	スクリーニング (Day −23 ～−2)	Day −2	Day −1							Day 1									
項目／時間			0	0.5	1.5	3	6	8	12	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12
同意取得	X																		
既往歴	X																		
併用薬	X	X																	
HIV／B 型・C 型肝炎	X																		
FSH（女性）	X																		
ジェノタイピング検体										X[a]									
尿中薬物スクリーニング	X	X																	
身体検査	X	X[b]																	
12 誘導心電図[c]	X	X		X	X	X	X			X[a]	X		X		X		X		
妊娠検査（女性）	X		X																
血液学的検査	X		X[d]																
血液生化学検査（空腹時）	X		X[d]																
尿検査	X		X[d]																
便潜血検査	X	X																	
起立時バイタルサイン[e]	X	X	X		X	X	X	X	X	X[a]			X		X		X	X	X
身長	X																		
体重	X	X																	
有害事象クエリー		X	X						X	X[a]		X		X	X	X	X	X	X
有害事象モニタリング[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与										X									
入院[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

時間は投与日（Day 1）の投与時間からとし、0 時間を投与時間とした。
a: 投与前
b: 投与までの 48 時間以内
c: 投与 3 日後を除き、3 回評価。投与前日（Day −1）では投与日と同一時刻に評価した。
d: 投与までの 24 時間以内
e: 心拍数及び血圧は、仰臥位で 10 分間安静後に測定し、さらに起立 3 分後に再度測定した。体温及び呼吸数も測定した（測定のタイミング及び体位は実施医療機関の判断による）。
f: 継続的

表 2.7.6.3-2　評価スケジュール（試験手順）：米国 P1 単回投与試験（2/2）

時期・Day	Day 2		Day 3		Day 4	Day 9[g]
項目／時間	24	36	48	60	72	
同意取得						
既往歴						
併用薬						
HIV／B 型・C 型肝炎						
FSH（女性）						
ジェノタイピング検体						
尿中薬物スクリーニング						
身体検査					X[h]	X
12 誘導心電図[c]					X[h]	X
妊娠検査（女性）					X[h]	X
血液学的検査	X				X[h]	X
血液生化学検査（空腹時）	X				X[h]	X
尿検査	X				X[h]	X
便潜血検査	X[h]					
起立時バイタルサイン[e]	X	X	X	X	X[h]	X
身長						
体重					X[h]	
有害事象クエリー	X	X	X	X	X	X
有害事象モニタリング[f]	X	X	X	X	X	
治験薬投与						
入院[f]	X	X	X	X	X	

時間は投与日（Day 1）の投与時間からとし、0 時間を投与時間とした。
c: 投与 3 日後を除き、3 回評価。投与前日（Day −1）では投与日と同一時刻に評価した。
e: 心拍数及び血圧は、仰臥位で 10 分間安静後に測定し、さらに起立 3 分後に再度測定した。体温及び呼吸数も測定した（測定のタイミング及び体位は実施医療機関の判断による）。
f: 継続的
g: ±1 日以内
h: 又は早期中止時

表 2.7.6.3-3　評価スケジュール（薬物動態及び薬力学）：米国 P1 単回投与試験

時期・Day	Day −2	Day −1		Day 1													Day 2		Day 3		Day 4
項目／時間		2	7	0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	7	8	12	24	36	48	60	72
薬物動態用検体				X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
尿の採取 開始／終了[b]				X								X			X	X	X	X	X		X
薬力学スケールのトレーニング		X	X																		
ESS				X[a]					X					X			X[c]				
LARS-sedation				X[a]					X					X			X[c]				
POMS		X	X	X[a]					X					X			X[c]				
VSS-SF				X[a]					X					X			X[c]				
DSST		X	X	X[a]					X					X			X[c]				
CPT		X	X	X[a]					X					X			X[c]				
CFF		X	X	X[a]					X					X			X[c]				
BARS				X[a]					X					X		X	X[c]				

時間は投与日（Day 1）の投与時間からとし、0 時間を投与時間とした。
a: 投与前
b: 投与前の検体は投与直前に採取し、その後、投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～36 時間、36～48 時間、及び 48～72 時間の間隔で採取した。
c: 又は早期中止時（可能であれば）

3.1.1　被験者数の設定根拠

本試験の被験者数は、統計学的な考察に基づいて算出したものではない。各コホートの被験者数（実薬 6 名、プラセボ 2 名）は、本試験の目的を達成するために十分と考えた。

3.1.2　用法・用量の設定根拠

開始投与量は、安全性薬理試験で得られたラットでの無影響量（3 mg/kg）を、体表面積に基づいてヒト等価用量（体重 70 kg で 34 mg）に換算し、安全係数（10）で除して算出した 3 mg とした。最大投与量は、28 日間毒性試験での複数の投与量での曝露量を考慮し、300 mg とした。なお、当初計画された投与量は、ミロガバリン 3 mg、10 mg、30 mg、75 mg、150 mg、及び 300 mg であったが、10 mg 投与時に実施医療機関のミスにより、誤って 5 mg が投与された。そのため、投与量として 5 mg が追加された。また、ミロガバリン 75 mg の忍容性が確認されなかったため、当初計画していたミロガバリン 150 mg 及び 300 mg は投与されず、新たに 50 mg が追加された。

3.2　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.3-4 に示す。

年齢及び BMI に、投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.3-4　被験者背景: 米国 P1 単回投与試験

項目（単位）		プラセボ群 (n = 12)	ミロガバリン 3 mg群 (n = 6)	ミロガバリン 5 mg群 (n = 6)	ミロガバリン 10 mg群 (n = 6)	ミロガバリン 30 mg群 (n = 6)	ミロガバリン 50 mg群 (n = 6)	ミロガバリン 75 mg群 (n = 6)	合計 (n = 48)
年齢（歳）	平均値（SD）	31.1 (5.53)	27.2 (5.46)	31.7 (5.79)	33.5 (7.31)	29.3 (6.95)	35.2 (8.93)	32.3 (9.27)	31.4 (6.91)
性別	男性	12 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	45 (93.8)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (6.3)
身長（cm）	平均値（SD）	176 (4.3)	178 (5.6)	177 (9.9)	174 (3.5)	177 (10.1)	180 (3.7)	173 (9.8)	176 (6.8)
体重（kg）	平均値（SD）	73.2 (5.46)	84.3 (14.03)	77.7 (11.80)	78.0 (9.88)	77.6 (16.76)	82.9 (7.19)	75.4 (12.43)	77.8 (10.95)
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	23.7 (2.08)	26.5 (3.74)	24.5 (1.88)	25.7 (3.06)	24.6 (3.52)	25.6 (1.70)	25.3 (2.82)	24.9 (2.68)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	3 (25.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	16 (33.3)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	9 (75.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	32 (66.7)
人種	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (8.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (41.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	16 (33.3)
	ハワイ人又は他の太平洋諸島人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
	白人	7 (58.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	27 (56.3)

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Table 7.2

3.3　薬物動態の結果

3.3.1　血漿中ミロガバリン濃度推移及び薬物動態パラメータ

ミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-1 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-5 に示す。

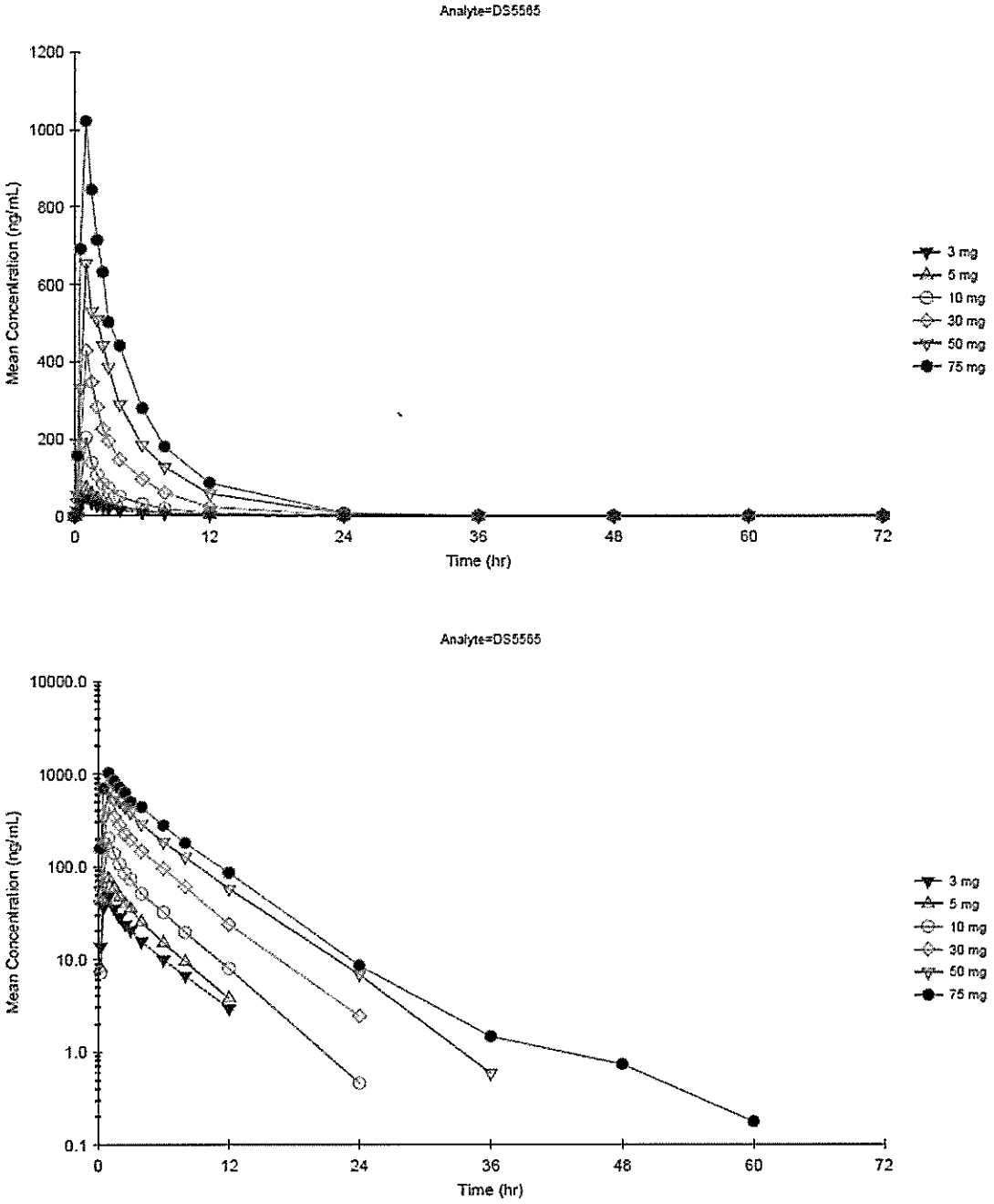
ミロガバリンの平均血漿中濃度は、投与量の増加に伴い上昇した。いずれの投与群でも、投与 0.25 時間後に血漿中ミロガバリン濃度が定量可能であった。血漿中ミロガバリン濃度は、投与 12 時間後（3 mg 群）から投与 60 時間後（75 mg 群）まで定量可能であり、いずれの投与群でも投与 72 時間後には定量下限未満となった。

Tmax の中央値はいずれの投与群でも約 1 時間であり、ミロガバリンは速やかに吸収された。また、$T_{1/2}$ の算術平均値は 2.96 時間（5 mg 群）から 4.94 時間（75 mg 群）の範囲であり、ミロガバリンは速やかに消失した。

Cmax、AUClast、及び AUCinf の算術平均値は、投与量の増加に伴い上昇した。

CL/F 及び Vz/F に、投与群間で大きな違いは認められなかった。CL/F の算術平均値は 15.67 L/h（50 mg 群）から 18.24 L/h（5 mg 群）の範囲であり、Vz/F の算術平均値は 78.01 L（5 mg 群）から 116.2 L（75 mg 群）の範囲であった。75 mg 群の Vz/F の算術平均値が他の投与群と比較して高かったが、75 mg 群の 1 名で高値（264.0 L）であったためと考えられた。

図 2.7.6.3-1　血漿中ミロガバリン濃度推移: 米国 P1 単回投与試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Figure 9.1

表 2.7.6.3-5　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ：米国 P1 単回投与試験

項目（単位）		ミロガバリン					
		3 mg 群 (n = 6)	5 mg 群 (n = 6)	10 mg 群 (n = 6)	30 mg 群 (n = 6)	50 mg 群 (n = 6)	75 mg 群 (n = 6)
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (1.00, 1.50)	1.00 (1.00, 1.50)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 1.50)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	48.6（8.47）	78.3（18.0）	205（64.0）	433（67.9）	671（153）	1060（459）
AUClast (ng·h/mL)	算術平均値（SD）	169.8（20.00）	259.6（26.17）	590.8（82.31）	1670（231.5）	3214（395.9）	4874（1402）
AUCinf (ng·h/mL)	算術平均値（SD）	184.2（21.75）	276.2（26.96）	614.1（84.02）	1682（233.4）	3231（393.0）	4896（1396）
AUCextr（%）	算術平均値（SD）	7.76（2.37）	5.93（1.45）	3.78（1.97）	0.72（0.25）	0.54（0.36）	0.50（0.35）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	3.31（0.37）	2.96（0.17）	3.32（0.75）	3.37（0.26）	3.82（0.32）	4.94（2.93）
CL/F（L/h）	算術平均値（SD）	16.50（2.131）	18.24（1.755）	16.55（2.387）	18.09（2.213）	15.67（1.945）	16.19（3.780）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	78.78（13.89）	78.01（8.636）	80.00（27.20）	87.97（13.31）	86.29（12.99）	116.2（75.76）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Table 9.1

3.3.2　血漿中ミロガバリンの用量比例性

Cmax 及び AUCinf は投与量に比例して上昇した。投与量で補正したパラメータを回帰分析した結果、Cmax 及び AUCinf に有意差は認められなかった（$P > 0.05$）。AUClast では有意差が認められたが（$P < 0.05$）、これは血漿中ミロガバリンが定量可能であった時間のばらつき（3 mg 群の投与 12 時間後から 75 mg 群の投与 60 時間後）及び 75 mg 群で認められたばらつき（1 名の AUClast が非常に高値を示した）によるものと考えられた。

3.3.3　尿中ミロガバリン濃度と薬物動態パラメータ

ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-6 に示す。

3 mg 群、5 mg 群、及び 10 mg 群では投与 24 時間後以降、30 mg 群及び 50 mg 群では投与 36 時間後以降、尿中にミロガバリンは検出されなかった。75 mg 群では、投与 72 時間後まで検出された。いずれの投与群でも、最初の 4 時間（投与 0～4 時間後）に多くのミロガバリンが尿中に排泄された。

72 時間を通しての尿中排泄量の算術平均値は、投与量の増加に伴い増加した。腎クリアランス（CLr）及び未変化体の投与後 72 時間までの累積尿中排泄率（$Fe_{0\text{-}72h}$）に、投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.3-6　ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータ：米国 P1 単回投与試験

項目（単位）		ミロガバリン					
		3 mg 群 (n = 6)	5 mg 群 (n = 6)	10 mg 群 (n = 6)	30 mg 群 (n = 6)	50 mg 群 (n = 6)	75 mg 群 (n = 6)
$Ae_{0\text{-}72h}$ (mg)	算術平均値 (SD)	1.897 (0.1404)	3.422 (0.5151)	7.146 (0.8850)	20.43 (1.920)	32.52 (0.9524)	45.57 (6.013)
CLr (L/h)	算術平均値 (SD)	10.41 (1.339)	12.39 (1.339)	11.74 (1.520)	12.39 (2.222)	10.19 (1.255)	9.957 (3.114)
$Fe_{0\text{-}72h}$	算術平均値 (SD)	0.6324 (0.0468)	0.6844 (0.1030)	0.7146 (0.0885)	0.6811 (0.0640)	0.6503 (0.0190)	0.6075 (0.0802)

Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Table 9.2

3.4　薬力学の結果

3.4.1　Line Analogue Rating Scale

LARS を使用し、鎮静を示す 4 つの各スケール（眠気、疲労、警戒、及び活力）の合計スコア（上昇するほど鎮静作用が強い）として鎮静作用を評価した。スコアが上昇するほど鎮静作用が強いことを示す。

LARS スコアは、投与後のいずれの評価時点でも 75 mg 群が最も高い値を示し、強い鎮静作用が示唆された。30 mg 群及び 50 mg 群でも、投与 2 及び 7 時間後に LARS スコアの平均値が上昇したが、いずれの投与群も投与 24 時間後までに投与前値まで低下した。

3.4.2　Epworth Sleepiness Scale

日中の眠気を測定する ESS を用いて、総合 ESS スコア（上昇するほど鎮静作用が強い）を

評価した。

LARS スコアと同様に、ESS スコアは、投与後のいずれの評価時点でも 75 mg 群が最も高い値を示し、強い鎮静作用が示唆された。30 mg 群及び 50 mg 群でも、投与 2 及び 7 時間後に ESS スコアの平均値が上昇したが、投与 24 時間後までにいずれの投与群でも投与前値未満となった。

3.4.3　Profile of Moods State

疲労及び活気を含む、精神障害を評価する質問票である POMS を用いて、緊張-不安、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、活気-活力、疲労-無気力、及び混乱-当惑の T スコア並びに総合感情障害 T スコア（上昇するほど精神障害が重い）を評価した。T スコアは、0～4 のカテゴリーからなる、各質問に対する回答のスコアの合計（粗スコア）をもとに、以下の式により算出した。

T スコア = 10 × （粗スコア − 平均スコア） ÷ 標準偏差 + 50

緊張-不安 T スコアは、50 mg 群及び 75 mg 群では、投与 7 時間後に上昇した。その他は、いずれの投与群、評価時点でも明らかな変化は認められなかった。

抑うつ-落ち込み T スコア、怒り-敵意 T スコア、及び活気-活力 T スコアの変化は小さく、意味のある変化ではなかった。

疲労-無気力 T スコアは、50 mg 群及び 75 mg 群では、投与 7 時間後に上昇した。投与 24 時間後の測定値は、75 mg 群で投与前値と比較して高値のままであったが、50 mg 群では投与前値まで低下した。

混乱-当惑 T スコアは、投与後のいずれの評価時点でも 75 mg 群が最も高い値を示し、強い混乱状態であることが示唆された。50 mg 群でも混乱-困惑 T スコアの上昇が認められたが、投与 2 及び 7 時間後のみであった。

総合感情障害 T スコアは、投与後のいずれの評価時点でも 75 mg 群が最も高い値を示し、強い感情障害が示唆された。50 mg 群でも総合感情障害 T スコアの上昇が認められたが、投与 7 時間後のみであった。

3.4.4　Digit Symbol Substitution Test

注意に関連する客観的神経心理検査である DSST（スコアが低下するほど注意力が低い）を実施し、90 秒間の検査時間での正解数の合計を評価した。50 mg 群及び 75 mg 群では、投与 7 時間後に DSST スコアの平均値が低下した。

3.4.5　Continuous Performance Test

注意力及び短期記憶力の測定に用いられる CPT-IP を用いて、2 種類の刺激（2 桁又は 4 桁の数字）に対する D プライム（低下するほど注意力及び短期記憶力が低い）及び反応時間（長いほど注意力が低い）を評価した。

CPT-IP（2 桁の数字）の D プライムは、投与後のいずれの評価時点でも 75 mg 群が最も低

い値を示し、注意力及び短期記憶力の低下が示唆された。

CPT-IP（2 桁の数字）の反応時間は、投与後のいずれの評価時点でも 75 mg 群が最も長い値を示し、注意力の低下が示唆された。その他の投与群では反応時間の遅延はなかった。

CPT-IP（4 桁の数字）の D プライムは、投与後のいずれの評価時点でも 75 mg 群が最も低い値を示し、注意力及び短期記憶力の低下が示唆された。

CPT-IP（4 桁の数字）の反応時間は、投与後のいずれの評価時点でも 75 mg 群が最も長い値を示し、注意力の低下が示唆された。その他の投与群では反応時間の遅延はほとんど認められなかった。

3.4.6　Critical Flicker Fusion Test

覚醒及び情報処理能力を評価する CFF 検査を用いて CFF（低下するほど覚醒及び情報処理能力が低い）を測定した。

CFF は、投与後のいずれの評価時点でも 50 mg 群が最も低い値を示し、覚醒及び情報処理能力の低下が示唆された。75 mg 群では、投与 2 及び 7 時間後に CFF の平均値が最も高かったが、投与 24 時間後に顕著に低下した。覚醒及び情報処理能力の低下に明らかな用量依存性は認められなかった。

3.4.7　Vertigo Symptom Scale

めまい症状の程度を評価する簡易質問票である VSS-SF（スコアが上昇するほど症状が重い）を用いて、VSS-SF の合計スコア及び 2 つのサブスケール（前庭平衡症状 [VSS-vertigo-balance: VSS-V] 及び自律神経症状 [VSS-autonomic-anxiety: VSS-A]）のスコアを評価した。

75 mg 群での VSS-SF の合計スコアの平均値は、投与 2 時間後には上昇した。75 mg 群のほとんどの被験者で投与 2 時間以内にめまいが発現し、投与 24 時間後まで認められた。50 mg 群では、投与 7 時間後にめまいが発現し、VSS-SF の合計スコアは投与 24 時間後までに投与前値付近となった。3～30 mg 群では、明らかな所見は認められなかった。

VSS-SF のサブスケールのうち、VSS-V 及び VSS-A のスコアの 75 mg 群での平均値は、投与 2 時間後から投与 24 時間後まで上昇した。

3.4.8　Brief Ataxia Rating Scale

簡易運動失調評価尺度である BARS スコア（上昇するほど症状が重い）を用いて運動失調に対する影響を評価した結果、50 mg 群及び 75 mg 群では、他の投与群と比較して運動失調の悪化が認められた。

3.5　安全性の結果

3.5.1　有害事象・副作用の分析

3.5.1.1　有害事象発現状況

3.5.1.1.1　有害事象発現率

有害事象発現状況を表 2.7.6.3-7 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群で 50.0% (6/12)、3 mg 群で 33.3% (2/6)、5 mg 群で 33.3% (2/6)、10 mg 群で 50.0% (3/6)、30 mg 群で 33.3% (2/6)、50 mg 群で 100% (6/6)、75 mg 群で 100% (6/6) であった。

3 mg 群、5 mg 群、10 mg 群、及び 30 mg 群で発現した有害事象は比較的少なかったが、50 mg 群及び 75 mg 群ではすべての被験者に有害事象が発現した。発現率の高かった器官別大分類は神経系障害及び胃腸障害であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象は、傾眠 (36 名中 9 名)、浮動性めまい (9 名)、頭痛 (6 名)、悪心 (6 名)、霧視 (3 名、いずれも 75 mg 群)、及び振戦 (2 名、いずれも 75 mg 群) であった。

ミロガバリン群で発現した 65 件中 46 件 (70.8%) の有害事象が 50 mg 群及び 75 mg 群で報告され、特に傾眠、浮動性めまい、及び悪心の有害事象の発現率が、他の投与群と比較して高かった。

表 2.7.6.3-7　有害事象発現状況: 米国 P1 単回投与試験（1/2）

対象集団		プラセボ群	ミロガバリン						合計
			3 mg 群	5 mg 群	10 mg 群	30 mg 群	50 mg 群	75 mg 群	
評価被験者数		12	6	6	6	6	6	6	48
発現被験者数（%）		6（50.0）	2（33.3）	2（33.3）	3（50.0）	2（33.3）	6（100）	6（100）	27（56.3）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）							
心臓障害	動悸	0	0	0	0	0	1（16.7）	0	1（2.1）
	起立性頻脈症候群	0	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（2.1）
眼障害	結膜充血	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
	霧視	0	0	0	0	0	0	3（50.0）	3（6.3）
	視力障害	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
胃腸障害	腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
	腹部膨満	0	0	1（16.7）	0	0	0	0	1（2.1）
	腹痛	0	0	1（16.7）	0	0	0	0	1（2.1）
	上腹部痛	0	0	1（16.7）	0	0	1（16.7）	0	2（4.2）
	口腔内潰瘍形成	1（8.3）	0	0	0	0	0	0	1（2.1）
	悪心	0	1（16:7）	0	0	1（16.7）	2（33.3）	2（33.3）	6（12.5）
	嘔吐	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（16.7）	2（4.2）
全身障害および投与局所様態	無力症	0	0	0	0	0	1（16.7）	0	1（2.1）
	歩行障害	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（16.7）	2（4.2）
	医療機器使用部位反応	1（8.3）	0	0	0	0	0	0	1（2.1）
感染症および寄生虫症	麦粒腫	0	0	1（16.7）	0	0	0	0	1（2.1）
	歯膿瘍	0	1（16.7）	0	0	0	0	0	1（2.1）
	尿路感染	1（8.3）	0	0	0	0	0	0	1（2.1）
筋骨格系および結合組織障害	頚部痛	0	1（16.7）	0	0	0	0	0	1（2.1）

MedDRA/J V.13.0
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Table 15.3.4

表 2.7.6.3-7　有害事象発現状況: 米国 P1 単回投与試験 (2/2)

対象集団		プラセボ群	ミロガバリン						合計
			3 mg 群	5 mg 群	10 mg 群	30 mg 群	50 mg 群	75 mg 群	
評価被験者数		12	6	6	6	6	6	6	48
発現被験者数 (%)		6 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (100)	6 (100)	27 (56.1)
器官別大分類	基本語	発現被験者数 (%)							
神経系障害	前兆	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
	平衡障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
	認知障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	2 (4.2)
	意識レベルの低下	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)
	注意力障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
	浮動性めまい	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	9 (18.8)
	頭痛	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	4 (66.7)	6 (12.5)
	失神寸前の状態	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	傾眠	1 (8.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	10 (20.8)
	振戦	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (4.2)
精神障害	失見当識	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.1)
	多幸気分	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.1)
腎および尿路障害	遺尿	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	発疹	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
血管障害	ほてり	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.1)

MedDRA/J V.13.0
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.1-1) Table 15.3.4

3.5.1.1.2　**重症度別の有害事象発現率**

重度の有害事象が 75 mg 群の 2 名に 5 件認められた。その内訳は、1 名では浮動性めまい、傾眠、及び歩行障害、残りの 1 名では浮動性めまい及び傾眠であった。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断され、転帰は消失であった。

3.5.1.2　**副作用発現状況**

3.5.1.2.1　**副作用発現率**

副作用発現状況を表 2.7.6.3-8 に示す。

本試験で発現した有害事象 71 件中 55 件が副作用と判断された。副作用の発現率は、プラセボ群で 16.7%（2/12）、3 mg 群で 16.7%（1/6）、5 mg 群で 33.3%（2/6）、10 mg 群で 16.7%（1/6）、30 mg 群で 33.3%（2/6）、50 mg 群で 100%（6/6）、75 mg 群で 100%（6/6）であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で 2 名以上に発現した副作用は、傾眠（36 名中 9 名）、浮動性めまい（7 名）、頭痛（5 名）、悪心（5 名）、霧視（3 名、いずれも 75 mg 群）、及び振戦（2 名、いずれも 75 mg 群）であった。

表 2.7.6.3-8　副作用発現状況: 米国 P1 単回投与試験

対象集団		プラセボ群	ミロガバリン						合計
			3 mg 群	5 mg 群	10 mg 群	30 mg 群	50 mg 群	75 mg 群	
評価被験者数		12	6	6	6	6	6	6	48
発現被験者数（%）		2（16.7）	1（16.7）	2（33.3）	1（16.7）	2（33.3）	6（100）	6（100）	20（41.7）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）							
心臓障害	動悸	0	0	0	0	0	1（16.7）	0	1（2.1）
眼障害	結膜充血	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
	霧視	0	0	0	0	0	0	3（50.0）	3（6.3）
	視力障害	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
胃腸障害	腹部膨満	0	0	1（16.7）	0	0	0	0	1（2.1）
	上腹部痛	0	0	1（16.7）	0	0	1（16.7）	0	2（4.2）
	悪心	0	0	0	0	1（16.7）	2（33.3）	2（33.3）	5（10.4）
	嘔吐	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（16.7）	2（4.2）
全身障害および投与局所様態	無力症	0	0	0	0	0	1（16.7）	0	1（2.1）
	歩行障害	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（16.7）	2（4.2）
神経系障害	前兆	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
	平衡障害	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
	認知障害	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（16.7）	2（4.2）
	意識レベルの低下	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
	注意力障害	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
	浮動性めまい	0	0	0	0	1（16.7）	3（50.0）	3（50.0）	7（14.6）
	頭痛	0	1（16.7）	0	0	0	0	4（66.7）	5（10.4）
	傾眠	1（8.3）	0	1（16.7）	0	1（16.7）	4（66.7）	3（50.0）	10（20.8）
	振戦	0	0	0	0	0	0	2（33.3）	2（4.2）
精神障害	失見当識	0	0	0	0	0	1（16.7）	0	1（2.1）
	多幸気分	0	0	0	0	0	1（16.7）	0	1（2.1）
腎および尿路障害	遺尿	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
皮膚および皮下組織障害	発疹	1（8.3）	0	0	0	0	0	0	1（2.1）
	斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
血管障害	ほてり	0	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（2.1）

MedDRA/J V.13.0
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-1）Table 15.3.4a

3.5.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

3.5.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

3.5.1.5　重要な有害事象

中止に至った有害事象は認められなかった。

3.5.2　臨床検査値

臨床的に有意な臨床検査値の変動は認められなかった。

3.5.3　バイタルサイン

50 mg 群の 2 名及び 75 mg 群の 2 名では、投与 6 時間後に、投与日の投与開始前と比較して立位収縮期血圧が 20 mmHg を超えて上昇した。しかし、投与前日の同一時刻での測定値との比較では、立位収縮期血圧が 20 mmHg を超えて上昇した被験者は、50 mg 群の 1 名及び 75 mg 群の 1 名であった。同様に、50 mg 群の 1 名及び 75 mg 群の 2 名では、投与 6 時間後に、投与日の投与開始前と比較して立位拡張期血圧が 20 mmHg を超えて上昇したが、投与前日の同一時刻での測定値との比較では、立位拡張期血圧が 20 mmHg を超えて上昇した被験者は、50 mg 群の 1 名のみであった。

75 mg 群では、投与 24 時間後までの起立時拡張期血圧の上昇が大きいことが示唆された。

3.5.4　心電図

投与後の QT 間隔が、投与前日の同一時刻での測定値と比較して 30 ms を超えて延長した被験者は、投与 1.5 時間後に 2 名（10 mg 群で 1 名及びプラセボ群で 1 名）認められ、投与 3 時間後に 17 名（3 mg 群で 3 名、5 mg 群で 2 名、10 mg 群で 2 名、30 mg 群で 1 名、75 mg 群で 4 名、及びプラセボ群で 5 名）認められた。投与後の QT 間隔が、投与前日の同一時刻での測定値と比較して 60 ms を超えて延長した被験者は、10 mg 群で 1 名（335 ms から 401 ms に 66 ms 延長）認められた。

本試験では、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH）E14 ガイドラインに示される、QTcF 及び Bazett 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Bazett's formula: QTcB）の絶対値が 450 ms 超、480 ms 超、及び 500 ms 超となった被験者、並びに投与前日の同一時刻での測定値からの QTcF 及び QTcB の変化量が 30 ms 超及び 60 ms 超となった被験者は認められなかった。

3.6 結論

- ミロガバリン 3～30 mg を単回投与したときの忍容性は良好であったが、ミロガバリン 50 mg 以上を投与したときの忍容性は確認できなかった。
- 主な有害事象はミロガバリンの作用機序に基づくものと考えられ、発現率が高かった有害事象は浮動性めまい及び傾眠であった。
- ミロガバリンは速やかに吸収され（Tmax: 1 時間）、速やかに消失した（$T_{1/2}$: 約 3～5 時間）。曝露量は、ミロガバリン 3～75 mg の範囲で投与量に比例して上昇した。
- ミロガバリンの約 60%～70%が尿中に未変化体として排泄された。

4. DS-5565 第 I 相試験—An open-label study assessing the mass balance of a single oral dose of ^{14}C-DS-5565—

……資料番号 5.3.3.1-2

4.1 試験方法

表 2.7.6.4-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略: 米国マスバランス試験（1/2）

試験の目的	主要目的: 1) ［^{14}C］標識ミロガバリンを単回投与したときの血漿、全血、尿、及び糞中の［^{14}C］総放射能を測定し、ミロガバリンのマスバランス（排泄）を評価する。 2) 血漿及び尿中の総放射能及びミロガバリンの薬物動態を検討する。 副次目的: なし 探索的目的: 1) 血漿中の A204-4455 の薬物動態を検討する。 2) 尿中の A204-4455 の薬物動態を検討する。 3) ヒト血漿、尿、及び糞中の未同定代謝物の同定を行い、プロファイルを検討する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性 2) 体格指数（body mass index: BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者もしくはこの範囲外の場合、臨床的に重要な異常がなく治験依頼者及び治験責任医師又は治験分担医師の承諾が得られた者 3) 登録前に、既往歴、身体所見、臨床検査、及び 12 誘導心電図の結果に基づき、臨床的に重要な異常がなく健康と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 4) 試験参加前に、文書による同意が得られた者 5) 本試験の手順を理解し、遵守する意志がある者、かつ治験薬の投与方法並びに尿及び糞便検体採取を遵守する意志がある者 6) スクリーニング時及び入院時の薬物乱用（麻薬、ベンゾジアゼピン、アンフェタミン、カンナビノイド、コカイン、バルビツール酸、及びフェンシクリジン）、コチニン、及びアルコールに対する尿検査が陰性の者 7) スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）抗体、B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、及び C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体が陰性の者 8) 便通が正常である者（少なくとも 1 日おきに便通がある者） 9) 実施医療機関に入院中の食事及び間食を完食する意志があり、食事に高繊維食品及びプルーン果汁が含まれることを理解する者 10) 投与前日の入院前 72 時間以降に、カフェイン又はキサンチンを含む食品又は飲料を摂取しない意志がある者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: 米国マスバランス試験（2/2）

選択基準・除外基準（つづき）	2. 除外基準 1) 投与までの 30 日以内に、漢方薬、全身性、又は局所用の処方薬の投与を受けた者又は試験参加期間中に何らかの処方薬の投与が必要になると予想されている者 2) 投与までの 30 日以内に、漢方薬、全身性、又は局所用の市販薬を使用した者。ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験手順を妨げる又は安全性を損なう可能性がないと判断した場合を除く。 3) 治験薬の投与までの 30 日（又は以前に投与された治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方）以内に他の治験薬の投与を受けた者 4) 投与までの 12 ヵ月以内に放射性標識物質を投与又は大量の放射線被曝（例: 連続 X 線撮影、コンピュータ断層撮影法［computerized tomography: CT］スキャン、バリウムミール、職業上の被曝）を受けた者 5) 放射線被曝の管理が必要な職業に従事する者（例: X 線技師） 6) ALT（GPT）、AST（GOT）、及び総ビリルビンの値が基準値の上限を超える者 7) クレアチニンクリアランス推定値（Cockcroft-Gault 式による）が 60 mL/min 未満の者 8) 臨床的に重要な神経学的疾患（発作性疾患、認知症等）又は精神疾患（統合失調症等）の既往歴又は合併症があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 9) 鎮痛薬又は鎮静薬を週 2 回を超えて慢性的に使用している者 10) ペニシリン以外の薬剤に対して問題となるアレルギー反応の既往歴がある者 11) スクリーニング時の既往歴、身体所見、臨床検査、及び 12 誘導心電図の結果から、臨床的に重要な心疾患、肝疾患、腎疾患、肺疾患、内分泌疾患、神経疾患、感染症、消化器疾患、血液疾患、又は癌疾患の既往歴又は合併症があると、治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 12) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 13) 薬物の吸収、分布、代謝、又は排泄に影響を及ぼす可能性のある既往歴又は合併症を有する者
試験デザイン	非盲検、非無作為化試験
被験者数	投与被験者: 6 名 完了被験者: 6 名 中止被験者: 0 名 解析対象被験者 薬物動態: 6 名 安全性　: 6 名
治験薬	［^{14}C］標識ミロガバリン（30 mg/150 μCi）溶液（ロット番号 65045FEB12-01）
用法・用量 投与期間	［^{14}C］標識ミロガバリン（30 mg/150 μCi）溶液を単回経口投与
評価項目	1) 薬物動態 • 血漿、全血、尿、及び糞中の総放射能の薬物動態 • 血漿及び尿中ミロガバリンの薬物動態 2) マスバランス • 尿及び糞中の総放射能の累積排泄量 3) 探索的な代謝物のプロファイル • 血漿及び尿中 A204-4455 の薬物動態 • 血漿、尿、及び糞中における未同定代謝物の同定及びプロファイリング 4) 安全性 有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査
評価スケジュール	表 2.7.6.4-2 参照
統計解析手法	薬物動態及び安全性の定量データについては要約統計量を示し、カテゴリカルデータについては頻度表を作成した。なお、Cmax 及び AUC については、幾何平均値及び幾何変動係数も算出した。

表 2.7.6.4-2　評価スケジュール: 米国マスバランス試験

時期	スクリーニング	入院											退院[a]
項目／Day	−22〜−2	−1[b]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
同意取得	X												
選択・除外基準	X	X											
被験者背景	X												
既往歴・併用薬[c]	X	X											
ウイルス検査[d]	X												
尿中薬物スクリーニング[e]	X	X											
臨床検査[f]	X	X		X[g]									X
バイタルサイン[h]	X	X	X[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体所見	X	X											X
体重	X	X											X
身長	X												
12 誘導心電図[j]	X	X	X[k]										X
[^{14}C] 標識ミロガバリン投与			X[l]										
ジェノタイピング用検体採取			X										
薬物動態・総放射能用採血[m]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[n]	
薬物動態用採尿[o]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[n]	
薬物動態用採便[p]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[n]	
鉄補給													X[q]
有害事象		X											

a: 投与 240 時間後（Day 11）、もしくは投与量の 95%超が回収され、直前の 24 時間の排泄量が投与量の 1%未満となった場合は投与 168 時間後（Day 8）以降に退院した。
b: 午後 5 時までに入院した。入院後、翌朝まで 8 時間以上絶食とした。　c: 既往歴は喫煙歴及びアルコール摂取歴も含んだ。　d: 文書による同意（同意文書を含む）を要した。HIV 抗体、HBs 抗原、及び HCV 抗体を含む。
e: アルコール、コチニン、及び薬物乱用（麻薬、ベンゾジアゼピン、アンフェタミン、カンナビノイド、コカイン、バルビツール酸、及びフェンシクリジン）に対する尿検査
f: 血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査　g: 投与 24 時間後　h: 仰臥位で 5 分間安静後に、血圧、脈拍数、呼吸数、及び口腔体温を測定した。
i: 投与前及び投与 1 時間後　j: 仰臥位で 10 分間以上安静後に測定した。　k: 投与前、投与 1 時間後、及び投与 2 時間後
l: 少なくとも投与 6 時間後までは、病棟内の歩行を禁止し、被験者がトイレに行く場合は付き添った。投与後 1〜4 時間の間は 1 時間あたり 8 オンスの水を摂取するよう勧めた。
m: 血液及び血漿検体は、投与前、投与 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24、36、48、60、72、96、120、144、168、192、216、及び 240 時間後に採取した。血液及び血漿検体は、投与量の 95%超が回収され、採取した検体の総放射能が 2 回連続して投与量の 1%未満になるまで採取した。
n: 必要に応じて投与 9 日後（Day 10）まで血液、尿、便検体を採取した。
o: 尿検体は、投与前（−2〜0 時間）、投与後 0〜4、4〜8、8〜12、12〜24、24〜36、36〜48、48〜72、72〜96、96〜120、120〜144、144〜168、168〜192、192〜216、及び 216〜240 時間に採取した。尿検体は、投与量の 95%超が回収され、採取した検体の総放射能が 2 回連続して投与量の 1%未満になるまで採取した。
p: 便は投与前、投与後 0〜24、24〜48、48〜72、72〜96、96〜120、120〜144、144〜168、168〜192、192〜216、及び 216〜240 時間に採取した。便検体は、投与量の 95%超が回収され、採取した検体の総放射能が連続して投与量の 1%未満になるまで採取した。　q: 一般用の鉄サプリメント（30 日分）

4.1.1　被験者数の設定根拠

本試験の被験者数は、統計学的な考察に基づいて算出したものではない。

本試験の被験者数（6名）は、ミロガバリンのマスバランスを評価するために十分と考えられた。

4.1.2　用法・用量の設定根拠

米国P1単回投与試験（5.3.3.1-1）では、ミロガバリン30 mgまでの単回投与の忍容性は良好であったため、本試験でのミロガバリンの投与量を30 mgに設定した。

4.2　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.4-3に示す。

表 2.7.6.4-3　被験者背景: 米国マスバランス試験

項目（単位）		全被験者 (n = 6)
年齢（歳）	平均値（SD）	39.2（9.72）
身長（cm）	平均値（SD）	175.75（8.647）
体重（kg）	平均値（SD）	86.32（13.340）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	27.78（2.020）
民族	ヒスパニック系又はラテン系	3（50.0）
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	3（50.0）
人種	白人	5（81.3）
	その他	1（16.7）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-2）Table 15.1.2

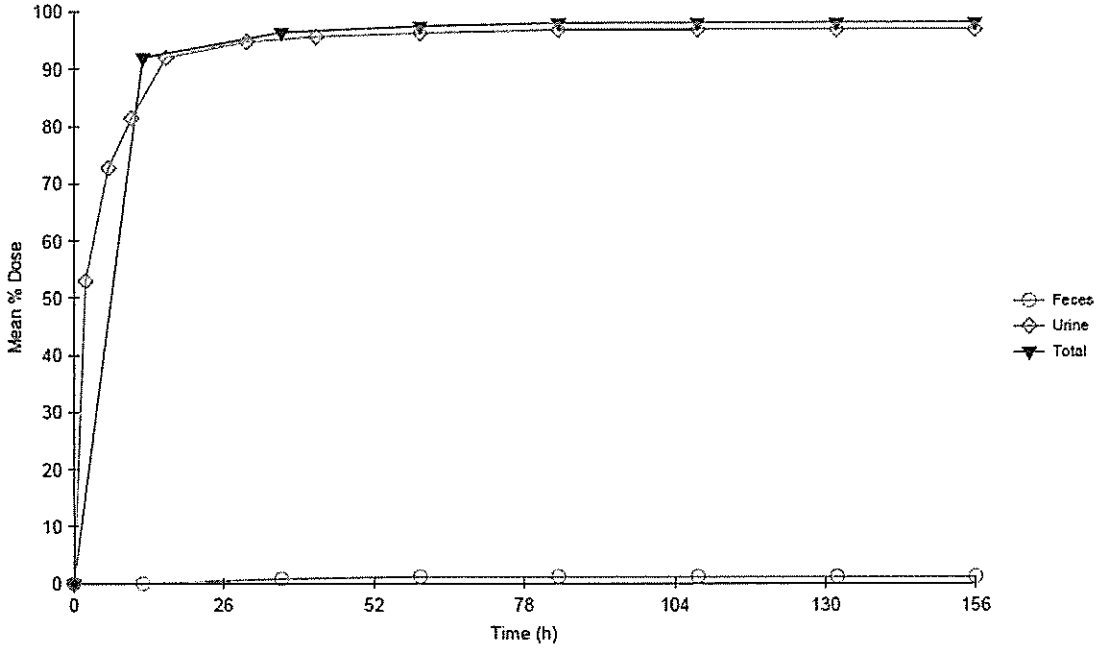
4.3　薬物動態の結果

4.3.1　総放射能の回収率

総放射能の尿中、糞中、及び合計の累積回収率を図 2.7.6.4-1に示す。

総放射能の回収率の算術平均値は、尿中で96.9%及び糞中で1.2%であり、尿中及び糞中から総放射能の98%超が回収された。総放射能の大部分は尿中から回収され、尿中排泄量のうち、50%超が投与4時間後までに、約90%が投与24時間後までに回収された。

図 2.7.6.4-1　総放射能の尿中、糞中、及び合計の累積回収率: 米国マスバランス試験



尿中及び糞中の推移は、投与前（0 時間）及び採取期間の中間時点を用いてプロットした。
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-2）Figure 9.1

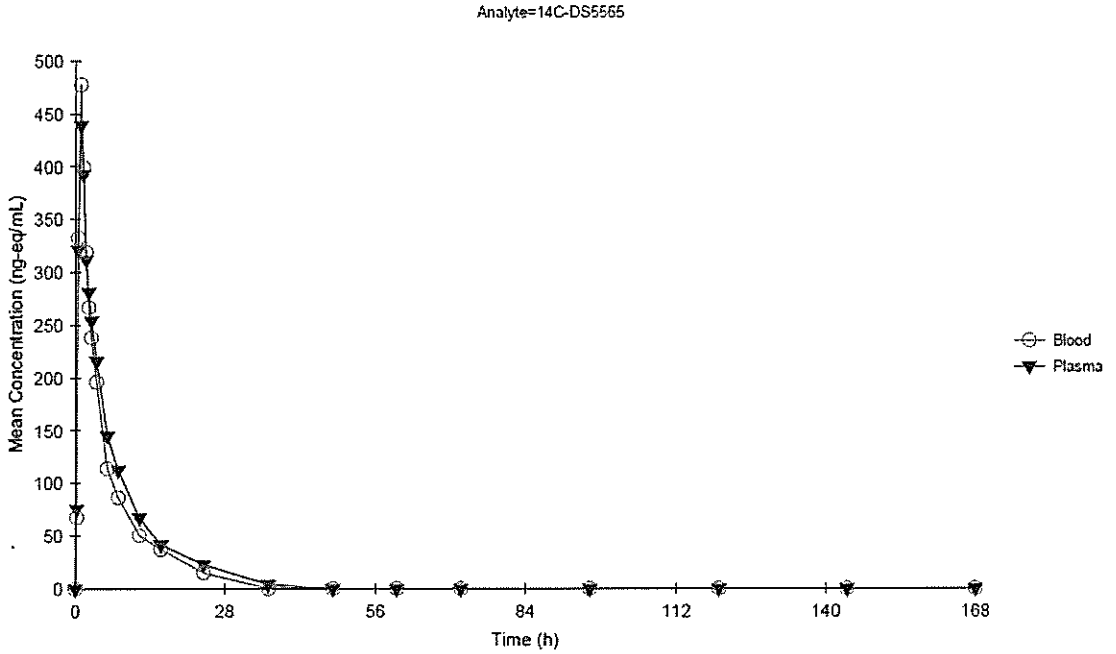
4.3.2　血漿中及び全血中の総放射能及びミロガバリンの薬物動態

血漿中及び全血中の総放射能の濃度推移を図 2.7.6.4-2 に示す。総放射能及びミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.4-4 及び表 2.7.6.4-5 に示す。

総放射能の濃度はミロガバリンのナノグラム当量で示した。投与 4 時間後までは、血漿中及び全血中の総放射能の濃度は同程度であり、投与 6～24 時間後では、全血中の濃度が血漿中よりわずかに低かった。全血中の総放射能は、投与 24 時間後まで検出可能であった。血漿中総放射能に対する全血中総放射能の比（全血中／血漿中）は 0.750（投与 12 時間後）～1.09（投与 1 時間後）の範囲にあり、明らかな赤血球分配はなかった。

ミロガバリンは水溶液として投与後、速やかに吸収され、全身に循環した。総放射能及びミロガバリンの Tmax の中央値はいずれも 1 時間であった。ミロガバリンは総放射能よりも速やかに消失した。$T_{1/2}$ の算術平均値は、総放射能が 7.89 時間及びミロガバリンが 3.76 時間であった。

図 2.7.6.4-2　血漿中及び全血中総放射能の濃度推移: 米国マスバランス試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-2）Figure 9.2

表 2.7.6.4-4　総放射能の血漿中薬物動態パラメータ: 米国マスバランス試験

項目（単位）		全被験者 (n = 6)
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.00（1.00, 1.50）
Cmax（ng eq/mL）	算術平均値（SD）	460（86.3）
Clast（ng eq/mL）	算術平均値（SD）	17.8（5.58）
AUClast（ng eq·h/mL）	算術平均値（SD）	2683（283.2）
AUCinf（ng eq·h/mL）	算術平均値（SD）	2880（275.9）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	7.89（2.00）
Tlast（h）	中央値（最小値, 最大値）	24.03（24.00, 36.00）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-2）Table 9.2

表 2.7.6.4-5　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ：米国マスバランス試験

項目（単位）		全被験者 (n = 6)
Tmax（h）	中央値（最小値，最大値）	1.00（1.00, 1.50）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	417（91.9）
Clast（ng/mL）	算術平均値（SD）	3.44（1.04）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	1721（195.8）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	1739（200.9）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	3.76（0.20）
Tlast（h）	中央値（最小値，最大値）	24.00（24.00, 24.05）

Source：治験総括報告書（5.3.3.1-2）Table 9.3

総放射能の全血中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-6 に示す。

全血中の総放射能の Cmax 及び AUClast は血漿中と類似しており、薬物動態パラメータの値も濃度推移データから算出した全血中／血漿中の濃度比とよく相関していた。

表 2.7.6.4-6　総放射能の全血中薬物動態パラメータ：米国マスバランス試験

項目（単位）		全被験者 (n = 6)
Tmax（h）	中央値（最小値，最大値）	1.00（1.00, 1.50）
Cmax（ng eq/g）	算術平均値（SD）	469（101）
Clast（ng eq/g）	算術平均値（SD）	19.8（7.39）
AUClast（ng eq·h/g）	算術平均値（SD）	2164（198.9）
AUCinf（ng eq·h/g）	算術平均値（SD）	2381（214.6）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	7.63（1.59）
Tlast（h）	中央値（最小値，最大値）	24.00（16.00, 24.05）

Source：治験総括報告書（5.3.3.1-2）Table 9.4

4.3.3　尿中の総放射能及びミロガバリンの薬物動態

総放射能及びミロガバリンの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-7 に示す。

尿中の回収率（累積尿中排泄率［Fe］）の算術平均値は、総放射能が 96.9%及びミロガバリンが 76.4%であった。腎クリアランス（CLr）の算術平均値は、総放射能が 10.2 L/h 及びミロガバリンが 13.3 L/h であった。

表 2.7.6.4-7　総放射能及びミロガバリンの尿中薬物動態パラメータ：
米国マスバランス試験

項目（単位）		尿中総放射能 (n = 6)	尿中ミロガバリン (n = 6)
Fe（%）	算術平均値（SD）	96.85（1.15）	76.38（1.63）
CLr（L/h）	算術平均値（SD）	10.17（1.086）	13.32（1.509）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-2）Table 9.5、Table 9.6

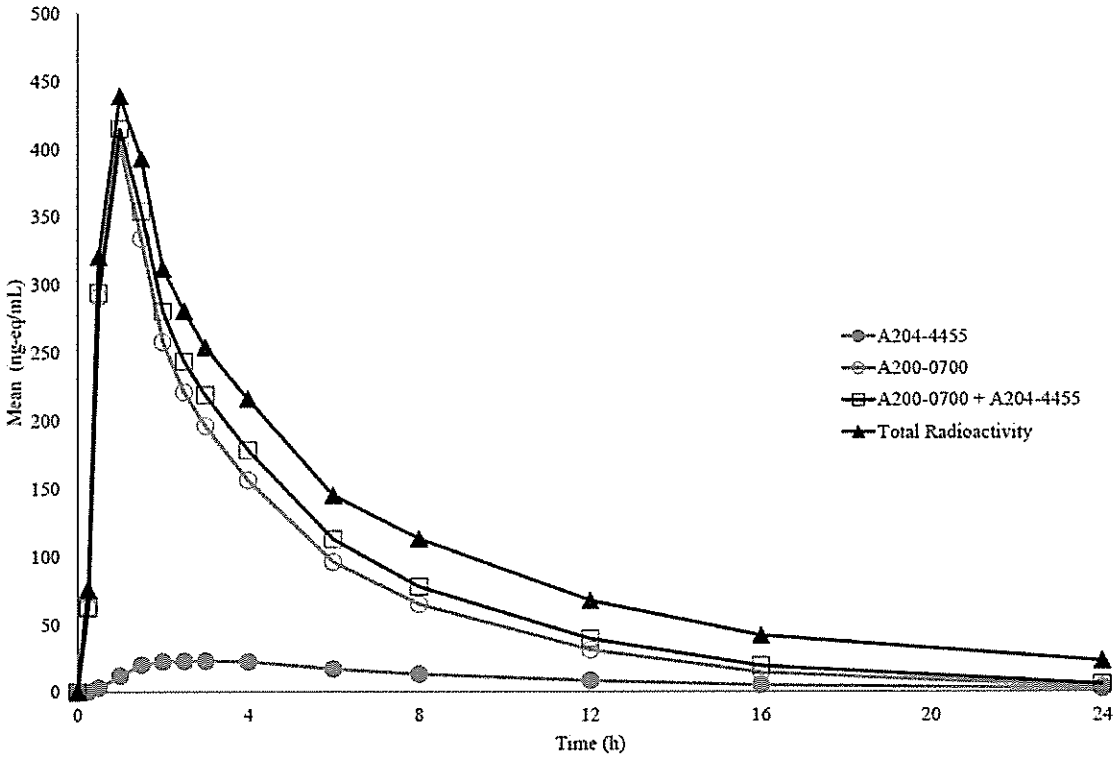
4.3.4　血漿中及び尿中の A204-4455 の薬物動態パラメータ

ミロガバリンのラクタム体代謝物である A204-4455 の濃度を探索的に測定した。血漿中の A204-4455、ミロガバリン、ミロガバリンと A204-4455 の合計、及び総放射能の濃度推移を図 2.7.6.4-3 に示す。また、A204-4455 の血漿中及び尿中の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.4-8 及び表 2.7.6.4-9 に示す。

ミロガバリンと A204-4455 の合計が総放射能の大部分を占めることから、血漿中に存在する主要な代謝物は A204-4455 のみであることが明らかになった。

A204-4455 の Cmax 及び AUClast は、ミロガバリンと比較して明らかに低く、モル濃度で換算した AUCinf の未変化体に対する代謝物の割合（A204-4455／ミロガバリン）は 14.8%であった。A204-4455 の $T_{1/2}$ の算術平均値は 5.82 時間であった。A204-4455 としての尿中回収率の算術平均値は 0.6%と極めて低く、CLr の算術平均値も 0.782 L/h とミロガバリンより低かった。

図 2.7.6.4-3　血漿中 A204-4455、ミロガバリン、及び総放射能の濃度推移: 米国マスバランス試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-2）Figure 9.3

表 2.7.6.4-8　血漿中 A204-4455 の薬物動態パラメータ: 米国マスバランス試験

項目（単位）		全被験者 (n = 6)
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	2.75（2.00, 4.00）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	22.2（3.82）
Clast（ng/mL）	算術平均値（SD）	0.206（0.0841）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	230.1（36.47）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	231.9（36.37）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	5.82（1.52）
Tlast（h）	中央値（最小値, 最大値）	36.00（36.00, 60.00）
AUCinf の未変化体に対する代謝物の割合（%）[a]	算術平均値（SD）	14.84（3.28）

a: AUCinf の未変化体（ミロガバリン）に対する代謝物（A204-4455）の割合（A204-4455／ミロガバリン）は、下記の式によりモル濃度の割合で示した。
100 × AUCinf（A204-4455）／AUCinf（ミロガバリン）
AUCinf の単位を未変化体の分子量（209.28）及び代謝物の分子量（191.27）を用いて、ng·h/mL から nmol·h/mL に変換した。
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-2）Table 9.7

表 2.7.6.4-9　尿中 A204-4455 の薬物動態パラメータ：米国マスバランス試験

項目（単位）		全被験者 (n = 6)
Fe（%）	算術平均値（SD）	0.60（0.30）
CLr（L/h）	算術平均値（SD）	0.7818（0.3850）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-2）Table 9.8

4.4　安全性の結果

4.4.1　有害事象・副作用の分析

4.4.1.1　有害事象発現状況

4.4.1.1.1　有害事象発現率

有害事象発現状況を表 2.7.6.4-10 に示す。

有害事象は 6 名中 5 名に発現した。2 名以上に発現した有害事象は、平衡障害（3 名）、疲労、浮動性めまい、及び傾眠（各 2 名）であった。

表 2.7.6.4-10　有害事象発現状況：米国マスバランス試験

		全被験者
評価被験者数		6
発現被験者数（%）		5（83.3）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）
胃腸障害	便秘	1（16.7）
	悪心	1（16.7）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位皮膚炎	1（16.7）
	疲労	2（33.3）
神経系障害	平衡障害	3（50.0）
	意識レベルの低下	1（16.7）
	浮動性めまい	2（33.3）
	傾眠	2（33.3）

MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-2）Table 15.3.2、Table 10.2

4.4.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

すべての有害事象は軽度又は中等度であった。

4.4.1.2　副作用発現状況

4.4.1.2.1　副作用発現率

副作用発現状況を表 2.7.6.4-11 に示す。

副作用は 6 名中 5 名に発現した。本試験で発現した有害事象のうち、心電図の電極による適用部位皮膚炎 1 件を除くすべての有害事象が副作用と判断された。

表 2.7.6.4-11　副作用発現状況: 米国マスバランス試験

		全被験者
評価被験者数		6
発現被験者数（%）		5（83.3）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）
胃腸障害	便秘	1（16.7）
	悪心	1（16.7）
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	2（33.3）
神経系障害	平衡障害	3（50.0）
	意識レベルの低下	1（16.7）
	浮動性めまい	2（33.3）
	傾眠	2（33.3）

MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.1-2）Table 15.3.3、Table 10.2

4.4.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

4.4.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

4.4.1.5　重要な有害事象

中止に至った有害事象は認められなかった。

4.4.2　臨床検査値

臨床的に有意な臨床検査値の異常は認められなかった。

4.4.3　バイタルサイン

臨床的に有意なバイタルサインの異常は認められなかった。

4.4.4　心電図

臨床的に有意な心電図パラメータの変動は認められなかった。

4.4.5　身体所見

臨床的に有意な身体所見の変化は認められなかった。

4.5　結論

- 総放射能の回収率の算術平均値は、尿中で 96.9%及び糞中で 1.2%であり、尿中及び糞中から総放射能の 98%超が回収された。総放射能の大部分は尿中から回収され、尿中排泄量のうち、50%超が投与 4 時間後までに、約 90%が投与 24 時間後までに回収された。

- 血漿中総放射能に対する全血中総放射能の比（全血中／血漿中）は 0.750～1.09 の範囲にあり、明らかな赤血球分配はなかった。
- ミロガバリンは水溶液として投与後、速やかに吸収され、全身に循環した。血漿中の総放射能及びミロガバリンは投与 1 時間後に Cmax に到達し、総放射能及びミロガバリンの Cmax は同程度であった。
- 尿中の回収率の算術平均値は、総放射能が 96.9%及びミロガバリンが 76.4%であった。また、CLr の算術平均値は、総放射能が 10.2 L/h 及びミロガバリンが 13.3 L/h であった。
- A204-4455 の Cmax 及び AUClast は、ミロガバリンと比較して明らかに低く、モル濃度で換算した AUCinf の未変化体に対する代謝物の割合（A204-4455／ミロガバリン）は 14.8%であった。A204-4455 としての尿中回収率の算術平均値は 0.6%と極めて低かった。
- ミロガバリンと A204-4455 の合計が総放射能の大部分を占めることから、血漿中に存在する主要な代謝物は A204-4455 のみであることが明らかになった。
- 2 名以上に発現した有害事象は、平衡障害（3 名）、疲労、浮動性めまい、及び傾眠（各 2 名）であった。すべての有害事象は軽度又は中等度であった。心電図の電極による適用部位皮膚炎 1 件を除くすべての有害事象が副作用と判断された。

5. DS-5565 第 I 相試験—A randomised, placebo-controlled, double-blind study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of DS-5565 in healthy Japanese, Korean, Chinese, and Caucasian volunteers, and repeated doses of DS-5565 in Japanese volunteers—

……資料番号 5.3.3.3-1

5.1 試験方法

表 2.7.6.5-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略: 英国 P1 民族差 PK 試験 (1/4)

試験の目的	主要目的: 1) 日本人健康被験者にミロガバリン 10 mg、20 mg、及び 40 mg を単回投与、並びに 10 mg 及び 20 mg を反復投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する。 2) 韓国人、中国人、及び白人健康被験者にミロガバリン 20 mg を単回投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する。 副次目的: 1) 日本人、韓国人、中国人、及び白人健康被験者にミロガバリン 20 mg を単回投与したときの薬物動態を比較する。 2) ミロガバリンの鎮静作用を line analog rating scale (LARS) 及び profile of mood states (POMS) により評価する。 3) 注意力に対するミロガバリンの影響を数字符号置換検査 (digit symbol substitution test: DSST) により評価する。 4) めまいに対するミロガバリンの影響を vertigo symptom scale-short form (VSS-SF) により評価する。 5) 運動失調に対するミロガバリンの影響を簡易運動失調評価尺度 (brief ataxia rating scale: BARS) により評価する。 6) 自殺念慮及び自殺傾向に対するミロガバリンの影響をコロンビア自殺評価スケール (Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS) により評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (最初の被験者の登録日) ～[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (最終被験者の最終観察日)
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) コホート 1～3、7、及び 8: 両親及び祖父母ともに日本人である健康な男女。本試験参加前に 5 年以上海外に居住していない者 *コホートについては、「用法・用量、投与期間」を参照 2) コホート 4: 両親及び祖父母ともに韓国人である健康な男女 3) コホート 5: 両親及び祖父母ともに中国人である健康な男女 4) コホート 6: 白人の健康な男女 5) 20 歳以上 45 歳以下の者 6) 体格指数 (body mass index: BMI) が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 7) 本試験の内容及び試験参加後の予測される不利益を理解できる者。治験責任医師又は治験分担医師との意思疎通が可能であり、本試験への参加及び手順の遵守が可能である者 8) 説明文書・同意文書を読み、治験責任医師、治験分担医師、又はその代理人と試験内容について話し合う機会を得た後に、文書により試験参加に同意した者 9) Overvolunteering Prevention System へのデータ入力について、文書による同意の意思がある者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: 英国 P1 民族差 PK 試験（2/4）

選択基準・除外基準（つづき）	2. 除外基準 1) スクリーニング時の既往歴、身体所見、心電図、及び臨床検査の結果から、本試験の目的又は被験者の安全性に影響を及ぼす可能性がある、臨床的に問題となる異常が認められた者 2) 本試験への参加が不可能あるいは参加により不要な危険に晒されるような、急性又は慢性疾患を有する、もしくは慢性疾患の既往歴がある者 3) 内分泌、甲状腺、肝、呼吸器、又は腎機能の障害、糖尿病、冠動脈性心疾患、もしくは精神疾患の既往歴がある者 4) 臨床的に問題となる浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 5) C-SSRS の回答内容に基づき、自殺傾向又は自殺企図の既往歴が認められた者 6) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある外科手術歴を有する、又は医学的状態にある者（胃バイパス手術等） 7) 薬剤（ペニシリンを除く）に対する重度の副作用を発現している者又は既往歴がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、又はガバペンチンに対する過敏症の既往歴がある者 8) ヘモグロビン値が 12 g/dL 未満の者 9) 妊娠中及び授乳中の女性、並びに閉経前の妊娠可能な女性で、医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない女性 10) 併用禁止薬を使用した者 11) 過去 3 ヵ月以内に新規化学物質又は処方薬に関する他の試験に参加した者 12) 投与開始日までの 2 年以内に薬物乱用又はアルコール依存症の合併症又は既往歴がある者、もしくはアルコール摂取が週に 21 単位を超える男性又は週に 14 単位を超える女性 13) 投与開始日までの 6 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品を使用した者 14) スクリーニング時に、仰臥位での収縮期血圧が 140 mmHg を超えるか 90 mmHg 未満、拡張期血圧が 90 mmHg を超えるか 40 mmHg 未満、又は心拍数が 100 回／分を超えるか 40 回／分未満の者 15) スクリーニング時に、仰臥位で 10 分間安静後、3 回連続で記録した心電図の Bazett 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Bazett's formula: QTcB）の平均値が 450 ms を超える者 16) 治験実施計画書に規定された要件に対し非協力的であると予想される者 17) 尿検査で薬物乱用が認められた者 18) B 型肝炎、C 型肝炎、もしくはヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）1 又は HIV2 検査が陽性の者 19) 試験開始までの 3 ヵ月以内に 400 mL を超える献血又は失血した者 20) 医学的見地により、かかりつけ医が本試験に参加すべきではないと判断した者
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、逐次、単回及び反復投与試験

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: 英国 P1 民族差 PK 試験（3/4）

被験者数

単回投与試験

	日本人			韓国人		中国人		白人	
	プラセボ	ミロガバリン		プラセボ	ミロガバリン	プラセボ	ミロガバリン	プラセボ	ミロガバリン
		10 mg	20 mg		20 mg		20 mg		20 mg
投与被験者	3	6	5	2	6	2	5	2	6
完了被験者	3	6	5	2	6	2	5	2	6
中止被験者	0	0	0	0	0	0	0	0	0
解析対象被験者									
薬物動態	–	6	5	–	6	–	5	–	6
薬力学	3	6	5	2	6	2	5	2	6
安全性	3	6	5	2	6	2	5	2	6

反復投与試験

	日本人		
	プラセボ	ミロガバリン	
		10 mg	15 mg
投与被験者	4	6	6
完了被験者	4	6	6
中止被験者	0	0	0
解析対象被験者			
薬物動態	–	6	6
薬力学	4	6	6
安全性	4	6	6

治験薬

ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F1H10T03B）
ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 D5565F2H10T04B）
ミロガバリン 10 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H10T01B）

用法・用量
投与期間

単回投与試験及び反復投与試験のいずれも、原則として各コホート 8 名とし、このうち 6 名にミロガバリン、2 名にプラセボを経口投与した。

単回投与試験:
計画時には以下の 6 コホートとした。コホート 3 にはミロガバリン 40 mg を投与する予定であったが、コホート 5 が、試験の中止基準の一つ（重度の副作用が 1 名認められた場合）に該当したため、コホート 3 には移行しなかった。

コホート 1: 日本人、ミロガバリン 10 mg
コホート 2: 日本人、ミロガバリン 20 mg
コホート 3: 日本人、ミロガバリン 40 mg（中止）
コホート 4: 韓国人、ミロガバリン 20 mg
コホート 5: 中国人、ミロガバリン 20 mg
コホート 6: 白人、ミロガバリン 20 mg

反復投与試験:
以下の 2 コホートとした。投与 1 日目から 6 日目までは 1 日 2 回、投与 7 日目は 1 日 1 回（朝のみ）投与した。コホート 8 ではミロガバリン 20 mg を投与する予定であったが、コホート 5 が試験の中止基準に該当したため、ミロガバリンの投与量を 15 mg に変更した。

コホート 7: 日本人、ミロガバリン 10 mg
コホート 8: 日本人、ミロガバリン 15 mg（計画時は 20 mg）

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: 英国 P1 民族差 PK 試験（4/4）

評価項目	1) 薬物動態 血漿中及び尿中ミロガバリン濃度、薬物動態パラメータ 2) 安全性及び忍容性 バイタルサイン、心電図、身体所見、C-SSRS、有害事象、臨床検査、便潜血 3) 薬力学 POMS、LARS、DSST、VSS-SF、及び BARS
評価スケジュール	単回投与試験は表 2.7.6.5-2 及び表 2.7.6.5-3、反復投与試験は表 2.7.6.5-4 及び表 2.7.6.5-5 参照
統計解析手法	薬物動態、薬力学、及び安全性の定量データについては要約統計量を示し、カテゴリカルデータについては頻度表を作成した。なお、Cmax 及び AUC については、幾何平均値及び幾何変動係数も算出した。

表 2.7.6.5-2　評価スケジュール（単回投与試験の試験手順）：英国 P1 民族差 PK 試験（1/2）

時期・Day	スクリーニング (Days −23 ～−2)	Day −2	Day −1							Day 1									
項目／時間			0	0.5	1.5	3	6	8	12	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12
同意取得	X																		
既往歴	X																		
併用薬	X	X																	
HIV／B 型・C 型肝炎	X																		
FSH（閉経後女性）	X																		
ジェノタイピング検体										X[a]									
一酸化炭素・アルコール呼気検査	X	X																	
尿中薬物スクリーニング	X	X																	
身体所見	X	X[b]																	
C-SSRS 質問票	X																		
12 誘導心電図[c]	X	X		X	X	X	X			X[a]	X		X		X		X		
妊娠検査（女性）	X		X																
血液学的検査	X		X[d]																
血液生化学検査（空腹時）	X		X[d]																
尿検査	X		X[d]																
便潜血検査	X	X																	
起立時バイタルサイン[e]	X	X	X		X	X	X	X	X	X[a]			X		X		X	X	X
身長	X																		
体重	X	X																	
有害事象クエリー		X	X						X	X[a]		X		X	X	X	X	X	X
有害事象モニタリング		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与										X									
入院		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a: 投与前
b: 投与までの 48 時間以内
c：投与日（Day 1）の投与前及び早期中止時を除き、3 回評価。
d: 投与までの 24 時間以内
e: 心拍数及び血圧は、仰臥位で 10 分間安静後に測定し、さらに起立 3 分後に再度測定した。体温及び呼吸数も測定した。

表 2.7.6.5-2　評価スケジュール（単回投与試験の試験手順）：英国 P1 民族差 PK 試験（2/2）

時期・Day	Day 2		Day 3		Day 4	Day 9[a]
項目／時間	24	36	48	60	72	
同意取得						
既往歴						
併用薬						
HIV／B 型・C 型肝炎						
FSH（閉経後女性）						
ジェノタイピング検体						
尿中薬物スクリーニング						
身体所見					X[b]	X
C-SSRS 質問票					X	X
12 誘導心電図[c]					X[b]	X
妊娠検査（女性）					X[b]	X
血液学的検査	X				X[b]	X
血液生化学検査（空腹時）	X				X[b]	X
尿検査	X				X[b]	X
便潜血検査	X[b]					
起立時バイタルサイン[d]	X	X	X	X	X[b]	X
身長						
体重					X[b]	X
有害事象クエリー	X	X	X	X	X	X
有害事象モニタリング	X	X	X	X	X	X
治験薬投与						
入院	X	X	X	X	X	

a: ±1 日以内
b: 又は早期中止時
c: 投与 4 日目（Day 4）、投与 9 日目（Day 9）、又は早期中止時を除き、3 回評価。
d: 心拍数及び血圧は、仰臥位で 10 分間安静後に測定し、さらに起立 3 分後に再度測定した。体温及び呼吸数も測定した。

表 2.7.6.5-3　評価スケジュール（単回投与試験の薬物動態及び薬力学）：英国 P1 民族差 PK 試験

時期・Day	Day −1		Day 1													Day 2		Day 3		Day 4
項目／時間	2	7	0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	7	8	12	24	36	48	60	72
薬物動態用検体			X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
尿の採取 開始／終了[b]			X								X			X	X	X	X	X		X
薬力学スケールのトレーニング	X	X																		
LARS-sedation			X[a]					X					X			X[c]				
POMS	X	X	X[a]					X					X			X[c]				
VSS-SF			X[a]					X					X			X[c]				
DSST	X	X	X[a]					X					X			X[c]				
BARS			X[a]					X					X		X	X[c]				

a: 投与前
b: 投与前の検体は投与までの 2 時間以内に採取し、その後、投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～36 時間、36～48 時間、及び 48～72 時間の間隔で採取した。
c: 又は早期中止時（可能であれば）

表 2.7.6.5-4　評価スケジュール（反復投与試験の試験手順）：英国 P1 民族差 PK 試験（1/3）

時期・Day	スクリーニング (Days −23 ～−2)	Day −2	Day −1							Day 1									
項目／時間			0	0.5	1.5	3	6	8	12	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12
同意取得	X																		
既往歴	X																		
併用薬	X	X																	
HIV／B 型・C 型肝炎	X																		
FSH（閉経後女性）	X																		
ジェノタイピング検体										X[a]									
一酸化炭素・アルコール呼気検査	X	X																	
尿中薬物スクリーニング	X	X																	
身体所見	X	X[b]																	
C-SSRS 質問票	X																		
12 誘導心電図[c]	X	X		X	X	X	X			X[a]	X		X		X		X		
妊娠検査（女性）	X		X																
血液学的検査	X		X[d]																
血液生化学検査（空腹時）	X		X[d]																
尿検査	X		X[d]																
便潜血検査	X	X																	
起立時バイタルサイン[e]	X	X	X		X	X	X	X	X	X[a]			X		X		X	X	X
身長	X																		
体重	X	X																	
有害事象クエリー		X	X						X	X[a]		X		X	X	X	X	X	X
有害事象モニタリング		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与										X									X
入院		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a: 投与前
b: 投与開始までの 48 時間以内
c：投与 1 日目（Day 1）の投与開始前又は早期中止時を除き、3 回評価。
d: 投与開始までの 24 時間以内
e: 心拍数及び血圧は、仰臥位で 10 分間安静後に測定し、さらに起立 3 分後に再度測定した。体温及び呼吸数も測定した。

表 2.7.6.5-4　評価スケジュール（反復投与試験の試験手順）：英国 P1 民族差 PK 試験（2/3）

時期・Day	Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6	
項目／時間	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132
同意取得										
既往歴										
併用薬										
HIV／B 型・C 型肝炎										
FSH（閉経後女性）										
ジェノタイピング検体										
尿中薬物スクリーニング										
身体所見										
12 誘導心電図[a]					X					
妊娠検査（女性）										
血液学的検査	X				X				X	
血液生化学検査（空腹時）	X				X				X	
尿検査	X				X				X	
便潜血検査										
起立時バイタルサイン[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長										
体重										
有害事象クエリー	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象モニタリング	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
入院	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a: 投与 4 日目（Day 4）又は早期中止時を除き、3 回評価。
b: 心拍数及び血圧は、仰臥位で 10 分間安静後に測定し、さらに起立 3 分後に再度測定した。体温及び呼吸数も測定した。

表 2.7.6.5-4　評価スケジュール（反復投与試験の試験手順）：英国 P1 民族差 PK 試験（3/3）

時期・Day	Day 7										Day 8	Day 9	Day 10	Day 15[a]
項目／時間	144 (0)	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	48	72	
同意取得														
既往歴														
併用薬														
HIV／B 型・C 型肝炎														
FSH（閉経後女性）														
ジェノタイピング検体														
尿中薬物スクリーニング														
身体所見													X[b]	X[b]
C-SSRS 質問票											X			X
12 誘導心電図[c]	X[d]	X		X		X		X				X[b]	X[b]	X[b]
妊娠検査（女性）													X[b]	X[b]
血液学的検査													X[b]	X[b]
血液生化学検査(空腹時)													X[b]	X[b]
尿検査													X[b]	X[b]
便潜血検査											X[b]			
起立時バイタルサイン[e]	X[d]			X		X		X	X	X	X	X[b]	X[b]	X[b]
身長														
体重													X[b]	X[b]
有害事象クエリー	X[d]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象モニタリング	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与	X													
入院	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

a: ±1 日以内
b: 又は早期中止時
c: 投与 10 日目（Day 10）、15 日目（Day 15）、又は早期中止時を除き、3 回評価。
d: 投与前
e: 心拍数及び血圧は、仰臥位で 10 分間安静後に測定し、さらに起立 3 分後に再度測定した。体温及び呼吸数も測定した。

表 2.7.6.5-5　評価スケジュール（反復投与試験の薬物動態及び薬力学）：英国 P1 民族差 PK 試験（1/2）

時期・Day	Day −1		Day 1													Day 2	
項目／時間	2	7	0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	7	8	12	24	36
薬物動態用検体			X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
尿の採取 開始／終了[b]			X								X			X	X		
薬力学スケールのトレーニング	X	X															
LARS-sedation			X[a]					X					X			X[c]	
POMS	X	X	X[a]					X					X			X[c]	
VSS-SF			X[a]					X					X			X[c]	
DSST	X	X	X[a]					X					X			X[c]	
BARS			X[a]					X					X		X	X[c]	

a: 投与前
b: 投与前の検体は投与開始までの 2 時間以内に採取し、その後、投与 1 日目（Day 1）の投与後 0～4 時間、4～8 時間、及び 8～12 時間の間隔で採取した。
c: 又は早期中止時（可能であれば）

表 2.7.6.5-5　評価スケジュール（反復投与試験の薬物動態及び薬力学）：英国 P1 民族差 PK 試験（2/2）

時期・Day	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7													Day 8		Day 9	Day 10
項目／時間	48	72	96	120	144 (0)	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	7	8	12	24	36	48	72
薬物動態用検体	X	X	X	X	X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
尿の採取開始／終了[b]					X								X			X	X	X	X	X	
薬力学スケールのトレーニング																					
LARS-sedation		X[a]			X[a]					X					X			X[c]			
POMS		X[a]			X[a]					X					X			X[c]			
VSS-SF		X[a]			X[a]					X					X			X[c]			
DSST		X[a]			X[a]					X					X			X[c]			
BARS		X[a]			X[a]					X					X		X	X[c]			

a: 投与前
b: 投与前の検体は投与開始までの 2 時間以内に採取し、その後、投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～36 時間、及び 36～48 時間の間隔で採取した。
c: 又は早期中止時（可能であれば）

5.1.1　被験者数の設定根拠

本試験の被験者数は、統計学的な考察に基づいて算出したものではない。本試験の目的を達成するために必要な被験者数は、単回投与試験で 48 名、反復投与試験で 16 名とみなし、各コホート 8 名のうち 6 名は実薬投与、2 名はプラセボ投与とした。

5.1.2　用法・用量の設定根拠

米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）から得られた予備的な安全性、忍容性、及び薬物動態データに基づき、本試験では健康な男女を対象とし、投与量はミロガバリン 10 mg、20 mg、及び 40 mg とした。

5.2　被験者背景

日本人の被験者背景を表 2.7.6.5-6 に、日本人以外の被験者背景を表 2.7.6.5-7 に示す。

民族によって男女比に違いが認められたことを除き、被験者背景には投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.5-6　日本人の被験者背景: 英国 P1 民族差 PK 試験

項目（単位）		プラセボ	ミロガバリン		プラセボ	ミロガバリン	
		単回投与 (n = 3)	10 mg 単回投与 (n = 6)	20 mg 単回投与 (n = 5)	反復投与 (n = 4)	10 mg 反復投与 (n = 6)	15 mg 反復投与 (n = 6)
年齢（歳）	平均値（SD）	24.7（2.31）	33.5（6.86）	28.2（4.97）	24.5（4.04）	32.7（7.39）	33.8（6.55）
	20～39 歳	3（100.0）	5（83.3）	5（100.0）	4（100.0）	5（83.3）	4（66.7）
	40～45 歳	0（0.0）	1（16.7）	0（0.0）	0（0.0）	1（16.7）	2（33.3）
性別	男性	0（0.0）	1（16.7）	1（20.0）	3（75.0）	3（50.0）	2（33.3）
	女性	3（100.0）	5（83.3）	4（80.0）	1（25.0）	3（50.0）	4（66.7）
体重（kg）	平均値（SD）	54.2（3.15）	47.9（8.38）	52.2（4.63）	61.5（1.82）	63.4（9.45）	54.0（6.33）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	22.5（0.49）	22.4（2.00）	20.7（1.25）	22.4（1.43）	22.8（1.58）	22.2（1.03）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 7.1

表 2.7.6.5-7　日本人以外の被験者背景: 英国 P1 民族差 PK 試験

項目（単位）		プラセボ			ミロガバリン 20 mg		
		韓国人 (n = 2)	中国人 (n = 2)	白人 (n = 2)	韓国人 (n = 6)	中国人 (n = 5)	白人 (n = 6)
年齢（歳）	平均値（SD）	28.0（2.83）	31.0（9.90）	24.5（4.95）	28.5（4.51）	23.2（2.77）	30.8（9.33）
	20～39 歳	2（100.0）	2（100.0）	2（100.0）	6（100.0）	5（100.0）	5（83.3）
	40～45 歳	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（16.7）
性別	男性	2（100.0）	2（100.0）	1（50.0）	5（83.3）	2（40.0）	2（33.3）
	女性	0（0.0）	0（0.0）	1（50.0）	1（16.7）	3（60.0）	4（66.7）
体重（kg）	平均値（SD）	73.4（5.80）	69.9（7.50）	70.5（15.56）	66.3（7.15）	60.9（13.10）	65.3（14.22）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	25.50（1.77）	24.0（0.85）	23.1（1.70）	22.3（1.76）	22.2（2.20）	22.9（3.31）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 7.2

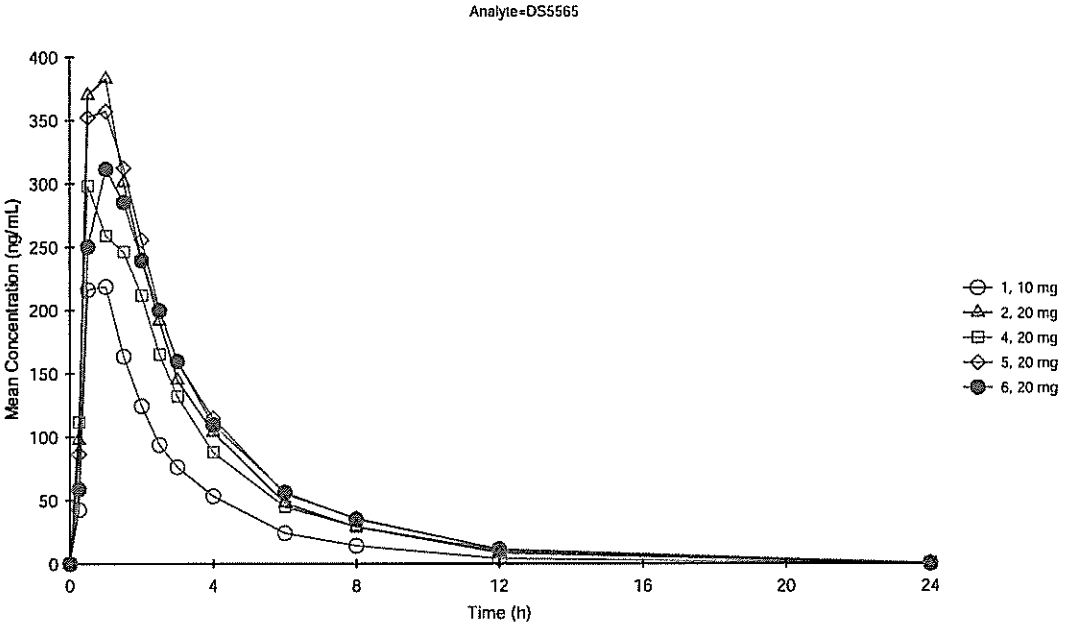
5.3 薬物動態の結果

5.3.1 血漿中ミロガバリン濃度推移

単回投与時及び反復投与時のミロガバリンの平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.5-1 及び図 2.7.6.5-2 に示す。

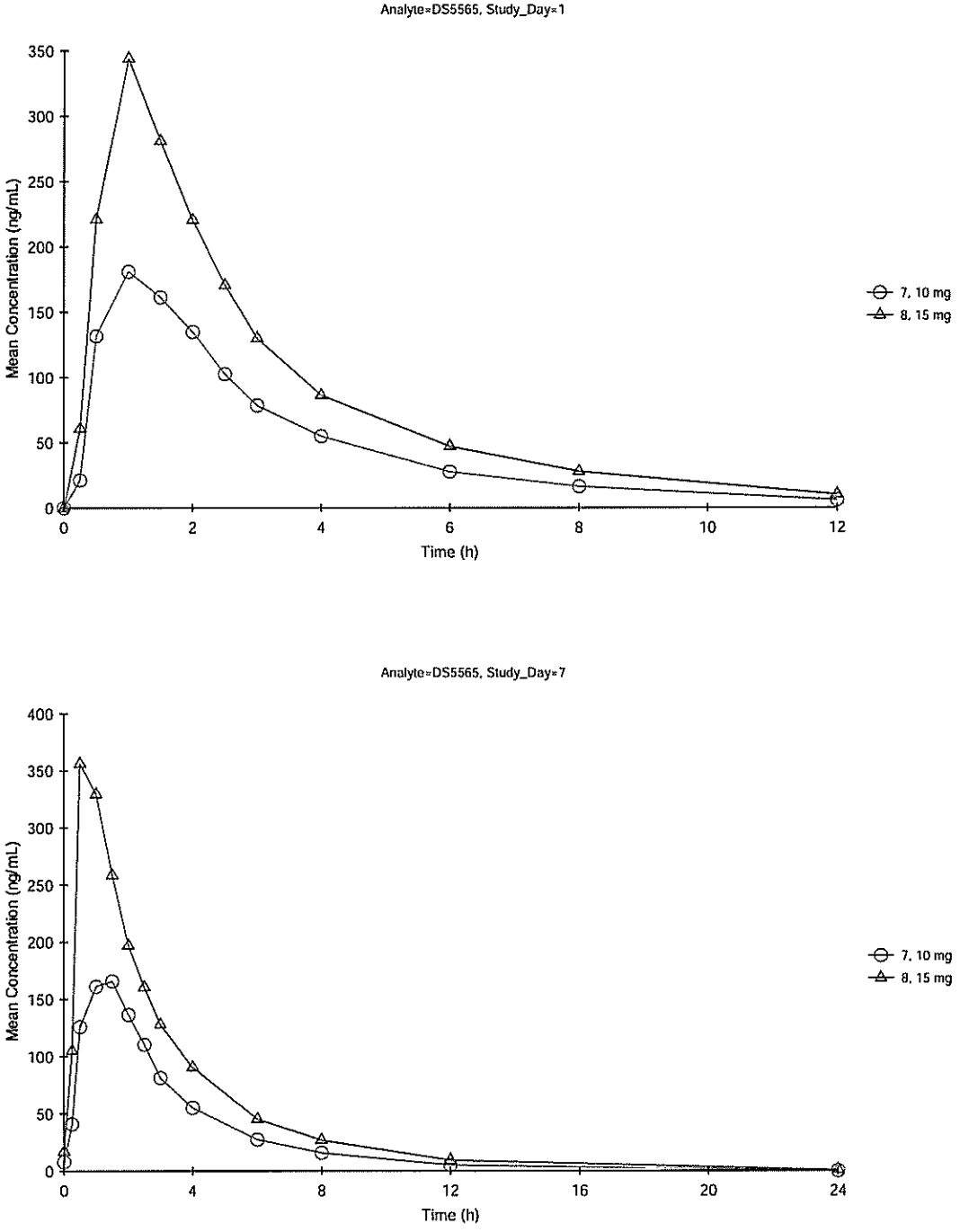
ミロガバリン 20 mg を投与したときの血漿中濃度推移に、民族間で明らかな違いは認められなかった。ミロガバリンは投与後速やかに吸収され、血漿中ミロガバリン濃度は約 1 時間で最高値に達した後、速やかに低下した。

図 2.7.6.5-1 単回投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移: 英国 P1 民族差 PK 試験



1 = コホート 1: 10 mg（日本人）
2 = コホート 2: 20 mg（日本人）
4 = コホート 4: 20 mg（韓国人）
5 = コホート 5: 20 mg（中国人）
6 = コホート 6: 20 mg（白人）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Figure 9.1

図 2.7.6.5-2　反復投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移: 英国 P1 民族差 PK 試験



7 = コホート 7: 10 mg 1 日 2 回（日本人）
8 = コホート 8: 15 mg 1 日 2 回（日本人）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Figure 9.2

5.3.2　血漿中ミロガバリン薬物動態パラメータ

5.3.2.1　単回投与時の血漿中ミロガバリン薬物動態パラメータ

日本人、韓国人、中国人、及び白人被験者にミロガバリンを単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-8 に示す。

日本人被験者にミロガバリン 10 mg 及び 20 mg を単回投与したときの Cmax、$AUC_{0\text{-}12h}$、AUClast、及び AUCinf の算術平均値は、投与量の増加に伴い上昇した。$AUC_{0\text{-}12h}$ の算術平均値は AUClast と一致した。Tmax の中央値は 10 mg 群で 0.79 時間、20 mg 群で 0.55 時間であり、投与量間で大きな違いは認められなかった。$T_{1/2}$、MRTinf、Vz/F、及び CL/F の算術平均値は投与量間で同様であった。

日本人、韓国人、中国人、及び白人被験者にミロガバリン 20 mg を単回投与したときの Cmax 及び AUCinf は、民族間で同様であった。Tmax の中央値は 0.50 時間（韓国人被験者）から 1.25 時間（白人被験者）の範囲内であった。CL/F 及び Vz/F の算術平均値に、民族間で大きな違いは認められなかった。CL/F の算術平均値は 15.75 L/h（中国人被験者）から 19.14 L/h（韓国人被験者）、Vz/F の算術平均値は 56.18 L（日本人被験者）から 78.42 L（韓国人被験者）の範囲内であった。$T_{1/2}$ の算術平均値は 2.35 時間（日本人被験者）から 2.93 時間（韓国人被験者）、MRTinf の算術平均値は 3.16 時間（日本人被験者）から 3.73 時間（白人被験者）の範囲内であった。

表 2.7.6.5-8　日本人、韓国人、中国人、及び白人被験者を対象としたミロガバリン単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ：英国 P1 民族差 PK 試験

項目（単位）		ミロガバリン 日本人 10 mg (n = 6)	ミロガバリン 日本人 20 mg (n = 5)	ミロガバリン 韓国人 20 mg (n = 6)	ミロガバリン 中国人 20 mg (n = 5)	ミロガバリン 白人 20 mg (n = 6)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	239（51.5）	439（72.7）	346（34.3）	398（193）	358（127）
Tmax（h）	中央値（最小値，最大値）	0.79（0.50, 1.00）	0.55（0.50, 1.00）	0.50（0.50, 2.00）	1.00（0.50, 1.55）	1.25（0.50, 2.00）
$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	627.1（117.9）	1185（166.3）	1012（155.4）	1245（247.1）	1152（234.2）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	627.1（117.9）	1185（166.3）	1060（201.7）	1282（226.9）	1170（230.2）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	640.6（119.8）	1215（182.0）	1076（199.7）	1302（237.2）	1201（232.5）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	2.27（0.27）	2.35（0.28）	2.93（0.70）	2.62（0.65）	2.60（0.41）
MRTinf（h）	算術平均値（SD）	3.04（0.23）	3.16（0.37）	3.67（0.83）	3.62（0.64）	3.73（0.73）
CL/F（L/h）	算術平均値（SD）	16.06（2.933）	16.72（2.201）	19.14（3.555）	15.75（2.708）	17.12（3.001）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	52.66（11.47）	56.18（4.427）	78.42（9.683）	60.49（22.20）	64.58（15.97）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 9.1

5.3.2.2　反復投与時の血漿中ミロガバリン薬物動態パラメータ

日本人被験者に、ミロガバリン 10 mg及び 15 mg を 1 日 2 回、7 日間反復投与したときの投与 1 日目（投与開始日）及び投与 7 日目（最終投与日）の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-9 に示す。

投与 1 日目の Cmax、$AUC_{0\text{-}12h}$、AUClast、及び AUCinf の算術平均値は、投与量の増加に伴い上昇した。Tmax の中央値は、いずれの投与量でも 1.00 時間であった。Vz/F、CL/F、$T_{1/2}$、及び MRTinf の算術平均値は投与量間で大きな違いは認められなかった。

最終投与後（投与 7 日目）の定常状態における Cmax（Cmax ss）及び定常状態における投与間隔ごとの AUC（AUCtau ss）は、投与量の増加に伴い上昇した。定常状態における Tmax（Tmax ss）の中央値は、10 mg 群で 1.50 時間、15 mg 群で 0.53 時間であった。定常状態における CL/F、Vz/F、$T_{1/2}$、及び MRTinf の算術平均値は投与量間で大きな違いは認められなかった。累積係数（Robs）の算術平均値は 10 mg 群で 1.01、15 mg 群で 1.03 であり、1 日 2 回、7 日間の反復投与ではミロガバリンは蓄積しないことが示唆された。

表 2.7.6.5-9　日本人を対象としたミロガバリン反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ：英国 P1 民族差 PK 試験

項目（単位）		ミロガバリン 10 mg (n = 6)	ミロガバリン 15 mg (n = 6)
Day 1			
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	182（25.7）	384（87.3）
Tmax（h）	中央値（最大値, 最小値）	1.00（1.00, 1.50）	1.00（0.50, 2.00）
$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	602.4（104.9）	1034（177.3）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	602.0（104.9）	1034（177.2）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	625.1（103.5）	1074（198.4）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	2.62（0.41）	2.57（0.40）
MRTinf（h）	算術平均値（SD）	3.58（0.45）	3.45（0.75）
CL/F（L/h）	算術平均値（SD）	16.36（2.675）	14.46（3.250）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	62.38（15.31）	52.73（9.277）
Day 7			
Cmax ss（ng/mL）	算術平均値（SD）	210（39.4）	381（88.0）
Tmax ss（h）	中央値（最大値, 最小値）	1.50（0.50, 2.00）	0.53（0.50, 1.53）
Cavg（ng/mL）	算術平均値（SD）	50.1（5.31）	88.1（11.8）
AUCtau（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	601.0（63.68）	1057（142.2）
AUClast ss（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	601.1（63.69）	1102（187.4）
AUCinf ss（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	620.0（67.78）	1114（183.5）
$T_{1/2\,ss}$（h）	算術平均値（SD）	2.43（0.54）	2.83（0.70）
MRTinf ss（h）	算術平均値（SD）	3.44（0.26）	3.47（0.88）
CLss/F（L/h）	算術平均値（SD）	16.80（1.797）	14.43（2.078）
Vz ss/F（L）	算術平均値（SD）	58.89（13.68）	57.52（8.276）
Robs	算術平均値（SD）	1.01（0.10）	1.03（0.08）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 9.2

5.3.3　尿中ミロガバリン薬物動態パラメータ

5.3.3.1　単回投与時の尿中ミロガバリン薬物動態パラメータ

日本人、韓国人、中国人、及び白人被験者にミロガバリンを単回投与したときの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-10 に示す。

日本人被験者にミロガバリン 10 mg 及び 20 mg を単回投与したときの投与後 72 時間までの累積尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}72h}$）の算術平均値は、投与量の増加に伴い増加した。未変化体の投与後 72 時間までの累積尿中排泄率（$Fe_{0\text{-}72h}$）及び腎クリアランス（CLr）の算術平均値は、投与量間で同様であった。

日本人、韓国人、中国人、及び白人被験者にミロガバリン 20 mg を単回投与したときの $Ae_{0\text{-}72h}$、$Fe_{0\text{-}72h}$、及び CLr の算術平均値は、民族間で同様であった。

表 2.7.6.5-10　日本人、韓国人、中国人、及び白人被験者を対象としたミロガバリン単回投与時の尿中薬物動態パラメータ：英国 P1 民族差 PK 試験

		ミロガバリン				
項目（単位）		日本人 10 mg (n = 6)	日本人 20 mg (n = 5)	韓国人 20 mg (n = 6)	中国人 20 mg (n = 5)	白人 20 mg (n = 6)
$Ae_{0\text{-}72h}$（mg）	算術平均値（SD）	7.460（0.5414）	13.50（2.418）	14.88（1.562）	14.09（1.177）	14.95（1.313）
CLr（mL/min）	算術平均値（SD）	200.3（43.45）	188.5（46.30）	235.5（40.05）	185.1（35.46）	211.0（24.92）
$Fe_{0\text{-}72h}$	算術平均値（SD）	0.7460（0.0541）	0.6748（0.1209）	0.7438（0.0781）	0.7043（0.0588）	0.7473（0.0656）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 9.3

5.3.3.2　反復投与時の尿中ミロガバリン薬物動態パラメータ

日本人被験者にミロガバリン 10 mg 及び 15 mg を 1 日 2 回、反復投与したときの投与 1 日目（投与開始日）及び投与 7 日目（最終投与日）の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-11 に示す。

投与 1 日目の投与後 12 時間までの累積尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}12h}$）の算術平均値は、投与量の増加に伴い増加した。未変化体の投与後 12 時間までの累積尿中排泄率（$Fe_{0\text{-}12h}$）及び CLr の算術平均値は、投与量間で同様であった。

最終投与後（投与 7 日目）の定常状態における投与間隔（12 時間）ごとの尿中排泄量（Ae,tau ss）の算術平均値は、投与量の増加に伴い増加した。未変化体の定常状態における投与間隔（12 時間）ごとの尿中排泄率（Fe,tau ss）及び CLr の算術平均値は、投与量間で同様であった。

表 2.7.6.5-11　日本人を対象としたミロガバリン反復投与時の尿中薬物動態パラメータ：英国 P1 民族差 PK 試験

項目（単位）		ミロガバリン 10 mg (n = 6)	ミロガバリン 15 mg (n = 6)
Day 1			
$Ae_{0\text{-}12h}$（mg）	算術平均値（SD）	6.371（1.198）	9.678（0.9249）
CLr（mL/min）	算術平均値（SD）	179.0（34.69）	160.9（37.38）
$Fe_{0\text{-}12h}$	算術平均値（SD）	0.6371（0.1198）	0.6452（0.0617）
Day 7			
$Ae_{0\text{-}4h,ss}$（mg）	算術平均値（SD）	4.781（0.4345）	8.427（1.456）
$Ae_{0\text{-}8h,ss}$（mg）	算術平均値（SD）	6.041（0.7261）	10.36（1.333）
$Ae_{0\text{-}12h,ss}$（mg）	算術平均値（SD）	6.415（0.7436）	11.01（1.325）
$Ae_{0\text{-}24h,ss}$（mg）	算術平均値（SD）	6.614（0.7624）	11.36（1.358）
$Ae_{0\text{-}36h,ss}$（mg）	算術平均値（SD）	6.614（0.7624）	11.36（1.358）
$Ae_{0\text{-}48h,ss}$（mg）	算術平均値（SD）	6.614（0.7624）	11.36（1.358）
Ae,tau ss（mg）	算術平均値（SD）	6.415（0.7436）	11.01（1.325）
CLr ss（mL/min）	算術平均値（SD）	179.6（29.08）	175.4（24.88）
Fe,tau ss	算術平均値（SD）	0.6415（0.0744）	0.7340（0.0884）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 9.4

5.3.4　血漿中ミロガバリンの用量比例性の評価

日本人被験者にミロガバリン 10 mg、15 mg（反復投与試験の投与 1 日目）、及び 20 mg を単回投与したときの Cmax、$AUC_{0\text{-}12h}$、及び AUCinf は、投与量に比例して上昇した。回帰分析の結果、投与量で補正した Cmax、$AUC_{0\text{-}12h}$、及び AUCinf に、投与量間で有意な差は認められなかった（$P > 0.05$）。また、Cmax 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ に、10～20 mg の投与量の範囲で用量比例性が認められた。

5.4　薬力学の結果

5.4.1　Line Analogue Rating Scale

LARS を使用し、鎮静を示す 4 つの各スケール（眠気、疲労、警戒、及び活力）の合計ス

コア（上昇するほど鎮静作用が強い）として鎮静作用を評価した。

単回投与試験では、投与前値からのLARSスコアの上昇量は、韓国人の20 mg群で最大であり、強い鎮静作用が示唆された。プラセボ群を含む他の投与群でもLARSスコアの上昇が認められたが、投与後の時間と鎮静の程度との間に明確な相関は認められなかった。

反復投与試験では、日本人の15 mg群での投与前値からのLARSスコアの上昇量は10 mg群と比較して大きく、強い鎮静作用が示唆された。プラセボ群でも、各評価時点での投与前値からのLARSスコアの上昇（投与7時間後及び151時間後ではわずかな低下）が認められた。

5.4.2 Profile of Moods States

疲労及び活気を含む、精神障害を評価する質問票であるPOMSを用いて、緊張-不安、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、活気-活力、疲労-無気力、及び混乱-当惑のTスコア並びに総合感情障害Tスコア（上昇するほど精神障害が重い）を評価した。Tスコアは、0～4のカテゴリーからなる、各質問に対する回答のスコアの合計（粗スコア）をもとに、以下の式により算出した。

Tスコア = 10 ×（粗スコア − 平均スコア）÷標準偏差 + 50

POMSの各スコアの投与前値からの変化は小さく、いずれの投与群、評価時点でも大きな違いは認められなかった。

5.4.3 Digit Symbol Substitution Test

注意に関連する客観的神経心理検査であるDSST（スコアが低下するほど注意力が低い）を実施し、90秒間の検査時間での正解数の合計を評価した。短期間での繰り返しの検査による学習効果を防止するため、各評価時点で異なる数字符号対を用いた検査を実施する予定であったが、試験終了後、各評価時点で同一の数字符号対を用いていたことが判明した。したがって、単回投与試験での経時的なDSSTスコアの平均値の上昇は、学習効果を反映したものと考えられた。反復投与試験では、投与前値と比較したDSSTスコアの変化は小さかった。

5.4.4 Vertigo Symptom Scale-Short Form

めまい症状の程度を評価する簡易質問票であるVSS-SF（スコアが上昇するほど症状が重い）を用いて、VSS-SFの合計スコア及び2つのサブスケール（前庭平衡症状［VSS-vertigo-balance: VSS-V］及び自律神経症状［VSS-autonomic-anxiety: VSS-A］）のスコアを評価した。

単回投与試験では、VSS-SFの合計スコアの投与前値からの変化量は小さかった。反復投与試験では、VSS-SFの合計スコアは、投与72時間後でも投与前値からほとんど変化しなかった。

単回投与試験及び反復投与試験で、VSS-Vスコアは投与前値からほとんど変化しなかった。

単回投与試験では、VSS-Aスコアの投与前値からの変化量は小さかった。反復投与試験で

は、VSS-A スコアは投与前値からほとんど変化しなかった。

5.4.5　Brief Ataxia Rating Scale

簡易運動失調評価尺度である BARS スコア（上昇するほど症状が重い）を用いて運動失調に対する影響を評価した結果、各評価時点で変化が認められなかった。

5.5　安全性の結果

5.5.1　有害事象・副作用の分析

5.5.1.1　有害事象発現状況

5.5.1.1.1　有害事象発現率

日本人被験者及び日本人以外の被験者の有害事象発現状況をそれぞれ表 2.7.6.5-12 及び表 2.7.6.5-13 に示す。

日本人被験者での有害事象発現率は、プラセボ単回投与群で 33.3%（1/3）、10 mg 単回投与群で 16.7%(1/6)、20 mg 単回投与群で 60.0%(3/5)であり、プラセボ反復投与群で 50.0%(2/4)、10 mg 反復投与群で 100%（6/6）、15 mg 反復投与群で 100%（6/6）であった。

日本人以外の被験者でのミロガバリン 20 mg 単回投与時の有害事象発現率は、韓国人で 66.7%（4/6）、中国人で 100%（5/5）、白人で 50.0%（3/6）であった。プラセボ群では有害事象は発現しなかった。

ミロガバリンのいずれの投与群でも発現率の高かった器官別大分類は神経系障害であった。ミロガバリンを反復投与したときの神経系障害の発現被験者数は、10 mg 反復投与群で 8 名、15 mg 反復投与群で 12 名であり、投与量の増加に伴い増加した。ミロガバリンのいずれかの投与群で 2 名以上に発現した神経系障害は、傾眠、浮動性めまい、及び頭痛であった。

表 2.7.6.5-12　日本人被験者の有害事象発現状況: 英国 P1 民族差 PK 試験

対象集団		プラセボ	ミロガバリン		プラセボ	ミロガバリン	
		単回投与	10 mg 単回投与	20 mg 単回投与	反復投与	10 mg 反復投与	15 mg 反復投与
評価被験者数		3	6	5	4	6	6
発現被験者数（%）		1（33.3）	1（16.7）	3（60.0）	2（50.0）	6（100）	6（100）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）					
心臓障害	動悸	0	0	0	0	0	2（33.3）
耳および迷路障害	回転性めまい	0	0	0	0	1（16.7）	0
胃腸障害	上腹部痛	0	0	0	0	1（16.7）	0
	アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	1（16.7）
	下痢	0	0	0	0	0	2（33.3）
	悪心	0	0	0	0	0	3（50.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	0	0	0	0	0	1（16.7）
	冷感	0	0	0	0	0	1（16.7）
	圧迫感	0	0	0	0	0	1（16.7）
感染症および寄生虫症	麦粒腫	0	0	0	1（25.0）	0	0
代謝および栄養障害	多飲症	0	0	0	0	0	1（16.7）
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	0	0	0	0	0	1（16.7）
神経系障害	平衡障害	0	0	0	0	0	1（16.7）
	注意力障害	0	0	0	1（25.0）	0	0
	浮動性めまい	0	0	1（20.0）	0	1（16.7）	4（66.7）
	体位性めまい	0	1（16.7）	1（20.0）	0	0	0
	味覚異常	0	0	0	0	0	1（16.7）
	頭痛	1（33.3）	1（16.7）	0	1（25.0）	2（33.3）	1（16.7）
	傾眠	0	1（16.7）	3（60.0）	0	5（83.3）	5（83.3）
精神障害	非論理的思考	0	0	0	1（25.0）	0	0
生殖系および乳房障害	月経困難症	0	0	0	0	1（16.7）	2（33.3）
血管障害	ほてり	0	1（16.7）	0	0	0	0

MedDRA/J V.14.0
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 15.3.4

表 2.7.6.5-13　日本人以外の被験者の有害事象発現状況: 英国 P1 民族差 PK 試験

		プラセボ			ミロガバリン		
対象集団		韓国人	中国人	白人	韓国人	中国人	白人
評価被験者数		2	2	2	6	5	6
発現被験者数（%）		0	0	0	4（66.7）	5（100）	3（50.0）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）					
眼障害	視力障害	0	0	0	0	0	1（16.7）
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	0	0	0	1（16.7）	0	0
	疲労	0	0	0	0	0	1（16.7）
	疼痛	0	0	0	0	0	1（16.7）
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	0	0	0	1（16.7）	0	0
神経系障害	注意力障害	0	0	0	1（16.7）	0	0
	浮動性めまい	0	0	0	2（33.3）	1（20.0）	0
	体位性めまい	0	0	0	0	1（20.0）	0
	頭痛	0	0	0	1（16.7）	1（20.0）	1（16.7）
	感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1（16.7）
	感覚障害	0	0	0	1（16.7）	0	0
	傾眠	0	0	0	3（50.0）	0	0
精神障害	解離	0	0	0	0	1（20.0）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	0	0	0	0	0	1（16.7）
血管障害	ほてり	0	0	0	1（16.7）	0	0
	起立性低血圧	0	0	0	0	1（20.0）	0

MedDRA/J V.14.0
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1）Table 15.3.4

5.5.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

重度の有害事象は、中国人 20 mg 単回投与群の 1 名に認められた起立性低血圧 1 件のみであった。起立性低血圧は、治験薬と関連ありと判断された。

5.5.1.2　副作用発現状況

5.5.1.2.1　副作用発現率

日本人被験者及び日本人以外の被験者の副作用発現状況をそれぞれ表 2.7.6.5-14 及び表 2.7.6.5-15 に示す。

日本人被験者での副作用発現率は、プラセボ単回投与群で 33.3%（1/3）、10 mg 単回投与群で 16.7%（1/6）、20 mg 単回投与群で 60.0%（3/5）であり、プラセボ反復投与群で 25.0%（1/4）、10 mg 反復投与群で 83.3%（5/6）、15 mg 反復投与群で 100%（6/6）であった。

日本人以外の被験者でのミロガバリン 20 mg 単回投与時の副作用発現率は、韓国人で 66.7%（4/6）、中国人で 100%（5/5）、白人で 33.3%（2/6）であった。プラセボ群では副作用は発現しなかった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で 2 名以上に発現した副作用は、傾眠、浮動性めまい、頭痛、悪心、及び動悸であった。

表 2.7.6.5-14　日本人被験者の副作用発現状況: 英国 P1 民族差 PK 試験

対象集団		プラセボ 単回投与	ミロガバリン 10 mg 単回投与	ミロガバリン 20 mg 単回投与	プラセボ 反復投与	ミロガバリン 10 mg 反復投与	ミロガバリン 15 mg 反復投与
評価被験者数		3	6	5	4	6	6
発現被験者数（%）		1（33.3）	1（16.7）	3（60.0）	1（25.0）	5（83.3）	6（100）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）					
心臓障害	動悸	0	0	0	0	0	2（33.3）
耳および迷路障害	回転性めまい	0	0	0	0	1（16.7）	0
胃腸障害	上腹部痛	0	0	0	0	1（16.7）	0
	下痢	0	0	0	0	0	1（16.7）
	悪心	0	0	0	0	0	3（50.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	0	0	0	0	0	1（16.7）
	圧迫感	0	0	0	0	0	1（16.7）
代謝および栄養障害	多飲症	0	0	0	0	0	1（16.7）
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	0	0	0	0	0	1（16.7）
神経系障害	平衡障害	0	0	0	0	0	1（16.7）
	注意力障害	0	0	0	1（25.0）	0	0
	浮動性めまい	0	0	1（20.0）	0	1（16.7）	4（66.7）
	体位性めまい	0	1（16.7）	1（20.0）	0	0	0
	味覚異常	0	0	0	0	0	1（16.7）
	頭痛	1（33.3）	1（16.7）	0	1（25.0）	2（33.3）	0
	傾眠	0	1（16.7）	3（60.0）	0	5（83.3）	5（83.3）
精神障害	非論理的思考	0	0	0	1（25.0）	0	0
血管障害	ほてり	0	1（16.7）	0	0	0	0

MedDRA/J V.14.0
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-1） Table 15.3.7

表 2.7.6.5-15　日本人以外の被験者の副作用発現状況: 英国 P1 民族差 PK 試験

		プラセボ			ミロガバリン		
対象集団		韓国人	中国人	白人	韓国人	中国人	白人
評価被験者数		2	2	2	6	5	6
発現被験者数 (%)		0	0	0	4 (66.7)	5 (100)	2 (33.3)
器官別大分類	基本語	発現被験者数 (%)					
眼障害	視力障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	0	0	0	1 (16.7)	0	0
	疲労	0	0	0	0	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	0	0	0	1 (16.7)	0	0
神経系障害	注意力障害	0	0	0	1 (16.7)	0	0
	浮動性めまい	0	0	0	2 (33.3)	1 (20.0)	0
	体位性めまい	0	0	0	0	1 (20.0)	0
	頭痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0
	感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (16.7)
	感覚障害	0	0	0	1 (16.7)	0	0
	傾眠	0	0	0	3 (50.0)	0	0
精神障害	解離	0	0	0	0	1 (20.0)	0
血管障害	ほてり	0	0	0	1 (16.7)	0	0
	起立性低血圧	0	0	0	0	1 (20.0)	0

MedDRA/J V.14.0
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.3-1) Table 15.3.7

5.5.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

5.5.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

5.5.1.5　重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。中国人 20 mg 単回投与群の 1 名に認められた重度の起立性低血圧 1 件は副作用と判断され、用量増加の中止基準に該当する有害事象であった。なお、当該事象は処置なしで発現後約 2 時間で消失した。

5.5.2　臨床検査値

臨床的に有意な臨床検査値の変動は認められなかった。

5.5.3　バイタルサイン

中国人 20 mg 単回投与群の 1 名に認められた重度の起立性低血圧 1 件を除き、臨床的に有意なバイタルサインの変化は認められなかった。

5.5.4　心電図

臨床的に有意な心電図の変化は認められなかった。

5.5.5　身体所見

臨床的に有意な身体所見の変化は認められなかった。

5.5.6　Columbia-Suicide Severity Rating Scale

自殺念慮及び自殺行為の評価尺度である C-SSRS を用いて、自殺傾向を評価した。C-SSRS 評価の結果、いずれの被験者でも自殺傾向は確認されなかった。

5.6　結論

- 日本人被験者にミロガバリン 10 mg 及び 20 mg を単回投与したとき、並びに韓国人、中国人、及び白人被験者にミロガバリン 20 mg を単回投与したときの忍容性は良好であった。
- 日本人被験者にミロガバリン 10 mg 及び 15 mg を 1 日 2 回反復投与したときの忍容性は良好であったものの、15 mg 群では神経系障害に関係する有害事象の発現件数の増加が認められた。
- 主な有害事象である神経系障害（傾眠、浮動性めまい等）はミロガバリンの作用機序に基づくものと考えられ、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。
- ミロガバリンは投与後速やかに吸収され（Tmax: 約 1 時間）、速やかに消失した（$T_{1/2}$: 約 2～3 時間）。10～20 mg の単回投与及び 10～15 mg の反復投与の範囲では、ミロガバリンの曝露量は投与量に比例して増加した。
- ミロガバリンの Cmax、AUC、Vz/F、及び CLr の算術平均値に、民族間で明らかな違いは認められなかった。
- 定常状態の Tmax（Tmax ss）の算術平均値は、15 mg 群で 0.76 時間、10 mg 群で 1.25 時間であり、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

以上の結果より、日本人、韓国人、中国人、及び白人健康被験者にミロガバリン 20 mg を単回投与、並びに日本人健康被験者にミロガバリン 10 mg を単回投与、10 mg 及び 15 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの安全性及び忍容性プロファイルに問題は認められなかった。また、ミロガバリンの薬物動態プロファイルに、民族間で明らかな違いは認められなかった。

6. DS-5565 第 I 相試験—日本人腎機能障害患者における非盲検・単回投与時の薬物動態及び安全性の検討—

……資料番号 5.3.3.3-2

6.1 試験方法

表 2.7.6.6-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概略: 日本腎機能障害 PK 試験（1/3）

試験の目的	日本人腎機能障害患者にミロガバリン 5 mg を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、他 3 名 [redacted]、他 3 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 日本人 2) スクリーニング前に文書による同意が得られた者 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 4) スクリーニング時の体格指数（body mass index: BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満の者 5) クレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）推定値（mL/min/1.73 m^2、Cockcroft-Gault 式による）が、以下のいずれかに該当する者 正常腎機能群: CLcr > 80、軽度腎機能障害群: 50 ≦ CLcr ≦ 80、中等度腎機能障害群: 30 ≦ CLcr < 50、重度腎機能障害群: CLcr < 30、末期腎不全群: 血液透析を実施している患者（CLcr によらない） 6) 入院期間中、禁煙が可能な者 2. 除外基準 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患を合併し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 2) 透析患者（末期腎不全群を除く） 3) 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者 4) アルコール又は薬物依存者 5) 感染症検査、すなわち B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体、梅毒検査（梅毒脂質抗原使用検査［serologic test for syphilis: STS］、梅毒トレポネーマ抗原［treponema pallidum: TP］抗体）、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）抗体の検査の結果、異常が認められた者

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: 日本腎機能障害 PK 試験（2/3）

選択基準・除外基準（つづき）	6) 以下の全血採血又は成分採血を行った者 65 歳以上: スクリーニングまでの 1 年以内に合計 800 mL 以上の全血採血を行った者、84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、14 日以内に成分採血を行った者、もしくはスクリーニング以降に全血採血又は成分採血を行った者 65 歳未満: スクリーニングまでの 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、14 日以内に成分採血を行った者、もしくはスクリーニング以降に全血採血又は成分採血を行った者 7) スクリーニングまでの 120 日以内又はスクリーニング以降に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者 8) 既にミロガバリンの臨床試験に参加し、ミロガバリンの投与を受けた者 9) スクリーニング時又は入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要な自覚症状・他覚所見（頭痛、めまい、脱力感等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、もしくは実施医療機関の臨床検査（腎機能検査を除く）基準値を逸脱し、治験責任医師又は治験分担医師が試験の参加が不適当と判断した者 10) 妊娠中又は妊娠している可能性のある者、授乳中の者、試験期間中及び事後検査までに医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者 11) スクリーニングまでの 60 日以内又はスクリーニング以降に併用禁止薬を使用した者、もしくは入院時検査以降から事後検査までに新たに併用薬の追加又は変更が必要と判断される腎機能障害患者 12) 入院までの 14 日以内に、薬物代謝酵素チトクローム P450（cytochrome P450: CYP）3A4 の阻害剤又は誘導剤（併用禁止薬*及びセントジョーンズワートを含む食品・サプリメント）を含むいずれかの薬剤を服薬・摂取した正常腎機能被験者 *: トリメトプリム、シメチジン、プロベネシド、リファンピシン、ヒダントイン系薬剤（フェニトイン等）、バルビツール酸系薬剤（フェノバルビタール等）、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）、デキサメタゾン、リトナビル、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ネビラピン等）、アゾール系薬剤（クロトリマゾール、イトラコナゾール等）、ヒドラジン系薬剤（イソニアジド等）、14 員環マクロライド系薬剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、エチニルエストラジオール、ベラパミル、ジルチアゼム 13) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）
試験デザイン	多施設、非盲検、非対照試験
被験者数	

	正常腎機能群	軽度腎機能障害群	中等度腎機能障害群	重度腎機能障害群	末期腎不全群	合計
投与被験者	6	6	6	6	6	30
完了被験者	6	6	6	6	6	30
中止被験者	0	0	0	0	0	0
解析対象被験者						
薬物動態	6	6	6	6	6	30
安全性	6	6	6	6	6	30

治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F1S11T02）

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: 日本腎機能障害 PK 試験（3/3）

用法・用量 投与期間	ミロガバリン 5 mg を低カロリー食摂取 2 時間後に単回経口投与
評価項目	1)　薬物動態 　　薬物動態パラメータ 2)　安全性 　　有害事象、臨床検査、12 誘導心電図、バイタルサイン
評価スケジュール	表 2.7.6.6-2 参照
統計解析手法	薬物動態: AUCinf、AUClast、Cmax、Tmax、CL/F、腎クリアランス（CLr）*、及び投与後 48 時間までの累積尿中排泄率*（*: 末期腎不全群を除く）を自然対数変換（Tmax は未変換）した後、腎機能ごとの投与群を固定効果（正常腎機能群を標準とした）とした線形混合モデルを用いて分散分析を行った。

表 2.7.6.6-2　評価スケジュール: 日本腎機能障害 PK 試験

時期			スクリーニング	入院期間（3 泊 4 日）																		退院期間（3～5 日間）	事後検査	中止時検査
				投与前日	投与日												投与 1 日後				投与 2 日後		投与 6～8 日後	
時刻（時）			投与前		～7	7	9		10		11	12	13	14	15	18	21	9	13	18	21	9		9	試験
項目／時間			30 日以内			-2	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	9	12	24	28	33	36	48		144～192	中止時
同意取得			●																					
被験者背景（適格性の判定）			●	●	●[a]																			
治験薬投与							★																	
診察・問診			●	●	●[a]						●		●			●	●	●				●	●	●
バイタルサイン	身長・BMI		●																					
	体重		●	●																		●	●	●
	体温		●	●	●[a]								●					●				●	●	●
	血圧・脈拍数		●	●	●[a]						●		●			●	●	●				●	●	●
薬物動態		採血			●			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●		△
		透析[b]																●[c]						
		蓄尿[d]			●		◄	———	———	———	———	———	———	———	►◄	———	►◄	►◄	———	———	———	►		
臨床検査	血液学・血液生化学		●	●	●													●				●	●	●
	感染症検査		●[e]																					
	妊娠検査		●	●																				
	尿検査[d]		●	●	●													●				●	●	●
	CLcr[d]（24 時間法）			◄	———	———	►◄	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	►◄	———	———	———	►			
	心電図検査		●	●	●[a]								●					●				●	●	●
	胸部 X 線検査		●[f]																					
透析[b]																		●						
食事				○		□							○			○		○	○	○		○		

△: 採血可能な場合に実施した。
○: 各時点のすべての検査終了後に摂取した。
□: 低カロリー食を摂取した。
a: 診察・問診、バイタルサイン（体温及び血圧・脈拍数）、及び心電図検査の結果をもとに最終判定を行った。
b: 末期腎不全群のみ実施した。
c: 0.5、1、2、3、4 時間後に透析装置の流入及び排出血液を測定した。また、1 時間の集積区間の中間時点（0.5、1.5、2.5、3.5 時間）に透析液を測定した。
d: 末期腎不全群は実施しなかった。
e: 過去 30 日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
f: 過去 1 年以内の検査結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

6.1.1　被験者数の設定根拠

被験者数は、試験途中の脱落を考慮した上で、薬物動態及び安全性の検討が可能と考えられる各群 6 名、合計 30 名と設定した。性別の影響を検討するために各群男女 2 名以上を組み入れることとした。

6.1.2　用法・用量の設定根拠

欧州腎機能障害 PK 試験（5.3.3.3-4）では、8 時間以上絶食し、標準低カロリー食を摂取 2 時間後にミロガバリン 5 mg を単回経口投与した。この試験と条件を揃えて、本試験では 8 時間以上絶食し、標準低カロリー食を摂取 2 時間後にミロガバリン 5 mg を単回経口投与することとした。

欧州腎機能障害 PK 試験では、腎機能の悪化に伴い AUC 及び Cmax は上昇し、特に、末期腎不全群の AUC は、正常腎機能群と比較して約 5 倍、Cmax は約 1.56 倍上昇した。一方、英国 P1 民族差 PK 試験（5.3.3.3-1）では、日本人健康被験者で 20 mg の単回投与及び 15 mg 1 日 2 回投与までの忍容性が確認されており、民族間で薬物動態に明らかな違いは認められなかった。したがって、本試験の末期腎不全患者にミロガバリン 5 mg を単回投与したときの Cmax は、日本人健康成人に 20 mg を単回投与したときの Cmax を上回らないと予想された。一方、AUC は、腎機能正常者に 25 mg を投与したときの AUC に相当すると予想され、日本人健康成人に 20 mg を単回投与したときの AUC を上回る可能性はあるものの、15 mg を 1 日 2 回投与したときの 1 日あたりの AUC は上回らないと予想された。さらに、民族間で薬物動態に明らかな違いは認められていないこと（英国 P1 民族差 PK 試験）及び外国人健康被験者では 30 mg の単回投与までの忍容性が確認されていることから、本試験で末期腎不全患者に 5 mg を単回投与することで許容できないほどリスクが高まることはないと考えられた。

6.2　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.6-3 に示す。

CLcr 以外の被験者背景に、腎機能ごとの投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.6-3　被験者背景: 日本腎機能障害 PK 試験

項目（単位）		正常腎機能群 (n = 6)	軽度腎機能障害群 (n = 6)	中等度腎機能障害群 (n = 6)	重度腎機能障害群 (n = 6)	末期腎不全群 (n = 6)
年齢（歳）	平均値（SD）	64.2 (5.19)	61.7 (6.53)	62.3 (14.95)	70.5 (8.48)	65.5 (8.69)
性別	男性	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)
	女性	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
体重（kg）	平均値（SD）	65.37 (10.651)	62.48 (8.401)	69.27 (14.659)	59.48 (11.732)	60.62 (9.100)
CLcr 推定値 ($mL/min/1.73\ m^2$)	平均値（SD）	100.305 (11.3518)	69.792 (7.9874)	40.850 (6.2070)	23.363 (5.7697)	9.623 (3.2376)

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-2）Table 11-1

6.3　薬物動態の結果

6.3.1　ミロガバリンの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータ

ミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-1 に示す。また、ミロガバリンの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-4 に示す。

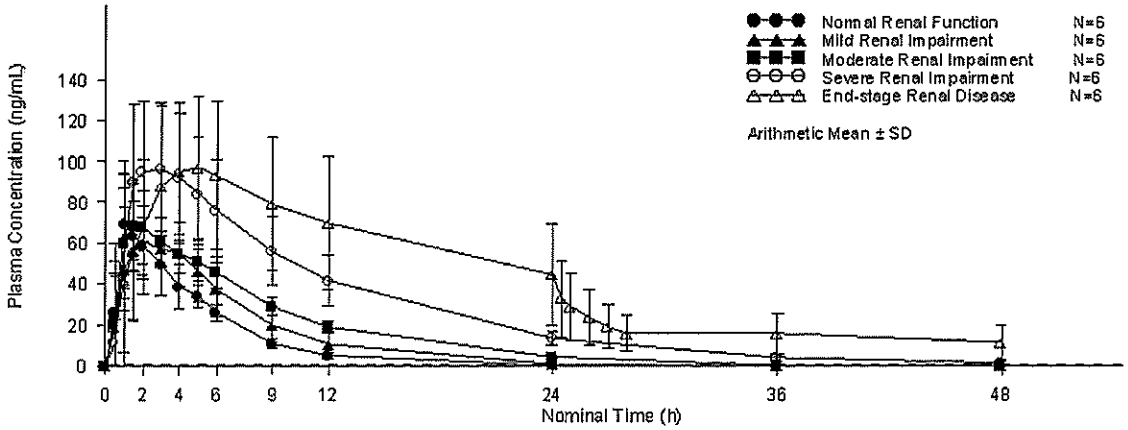
ミロガバリン 5 mg を単回投与したとき、正常腎機能群及び軽度～重度腎機能障害群で、Tmax の中央値は、1.25～2.00 時間であった。$T_{1/2}$ の算術平均値は腎機能障害の程度が高いほど延長した。Cmax の算術平均値は、正常腎機能群よりも重度腎機能障害群で 1.5 倍上昇したが、軽度腎機能障害群及び中等度腎機能障害群では正常腎機能群と同程度であった。AUClast の算術平均値は、腎機能障害の程度が高いほど増加し、CL/F は腎機能障害の程度が高いほど低下した。

末期腎不全群では、Tmax の中央値は 4.00 時間であり、正常腎機能群よりも遅延した。Tmax 以降、血漿中濃度は低下し、投与後 24～28 時間の血液透析中には血漿中濃度の低下が加速した。正常腎機能群と比べ末期腎不全群では $T_{1/2}$ の算術平均値は明らかに延長し、Cmax の算術平均値は 1.3 倍上昇した。また、AUClast の算術平均値は顕著に大きく、CL/F の算術平均値は低かった。

ミロガバリン 5 mg を単回投与したとき、正常腎機能群及び軽度～重度腎機能障害群の累積尿中排泄率の算術平均値は、投与 24 時間後まで上昇し、その後、投与 48 時間後までほぼ一定であった。累積尿中排泄率の算術平均値は、腎機能障害の程度が高いほど、低下した。

上記の薬物動態の結果は、Cockcroft-Gault 式による CLcr を用いて推定した腎機能分類をもとに算出した。薬物動態パラメータと腎機能との関連性は、24 時間法の糸球体濾過率又は CLcr で推定したものと同様であった。

図 2.7.6.6-1　血漿中ミロガバリン濃度推移: 日本腎機能障害 PK 試験



---: Lower limit of quantification (1.00 ng/mL).
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.3-2) Figure 11-1

表 2.7.6.6-4　ミロガバリンの薬物動態パラメータ: 日本腎機能障害 PK 試験

項目 (単位)		正常腎機能群 (n = 6)	軽度腎機能障害群 (n = 6)	中等度腎機能障害群 (n = 6)	重度腎機能障害群 (n = 6)	末期腎不全群 (n = 6)
$AUC_{0\text{-}48h}$ (ng·h/mL)	算術平均値 (SD)	371.5 (62.758)	498.8 (144.82)	669.5 (76.901)	1276 (298.04)	1991 (912.31)
AUClast (ng·h/mL)	算術平均値 (SD)	345.7 (56.279)	472.6 (154.50)	653.8 (71.094)	1274 (302.24)	1988 (915.86)
AUCinf (ng·h/mL)	算術平均値 (SD)	362.4 (57.809)	492.5 (151.10)	675.2 (76.986)	1295 (296.87)	3286[a] (1625.3[a])
Cmax (ng/mL)	算術平均値 (SD)	77.05 (22.505)	77.57 (29.345)	75.92 (13.891)	112.0 (27.377)	101.0 (32.903)
Tmax (h)	中央値 (最小値, 最大値)	1.250 (0.98, 2.00)	1.975 (0.97, 4.00)	1.725 (1.03, 5.00)	2.000 (1.47, 5.00)	4.008 (1.92, 5.00)
$T_{1/2}$ (h)	算術平均値 (SD)	2.956 (1.2885)	3.528 (0.84083)	5.590 (0.50047)	7.555 (1.1337)	45.01[a] (22.994[a])
CL/F (L/h)	算術平均値 (SD)	14.09 (2.2412)	10.91 (3.0639)	7.484 (0.83315)	4.039 (0.94608)	1.836[a] (0.87761[a])
Vz/F (L)	算術平均値 (SD)	61.94 (35.429)	53.06 (9.7597)	60.71 (11.077)	44.39 (13.130)	99.34[a] (28.355[a])
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	算術平均値 (SD)	75.32 (5.0853)	64.43 (4.4939)	57.21 (5.8468)	47.84 (13.889)	–
CLr (L/h)	算術平均値 (SD)	10.34 (1.5393)	6.888 (1.8413)	4.291 (0.37719)	1.881 (0.42376)	–

–: 実施せず
a: n = 5
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.3-2) Table 15.2-6～Table 15.2-10

6.3.2　正常腎機能群に対する腎機能障害群での薬物動態パラメータの比較

正常腎機能群に対する腎機能障害群の薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.6-5 に示す。

Cmax の幾何平均値は、正常腎機能群に対し、軽度腎機能障害群で 1.00 倍、中等度腎機能

障害群で 1.02 倍、及び重度腎機能障害群で 1.48 倍であった。AUClast の幾何平均値は、正常腎機能群に対し、軽度腎機能障害群で 1.33 倍、中等度腎機能障害群で 1.90 倍、及び重度腎機能障害群で 3.64 倍であった。

正常腎機能群と比較し、軽度～重度腎機能障害群で、Tmax の最小二乗平均値は約 1 時間遅延した。CL/F 及び CLr は、腎機能障害の程度が高いほど低下し、幾何平均値は、正常腎機能群に対し、軽度腎機能障害群で 0.65～0.76 倍、中等度及び重度腎機能障害群で約 0.5 倍以下であった。

末期腎不全群の Cmax の幾何平均値は、正常腎機能群の 1.31 倍であった。AUC は正常腎機能群と比べ顕著に大きく、特に AUCinf の幾何平均値は、正常腎機能群の 8.34 倍であった。Tmax の最小二乗平均値は、正常腎機能群と比べ 2.46 時間遅延した。CL/F の幾何平均値は、正常腎機能群の 0.12 倍であった。

上記の薬物動態パラメータの正常腎機能群との比較結果は、Cockcroft-Gault 式による CLcr を用いて推定した腎機能分類をもとに算出した。比較結果は、24 時間法の糸球体濾過率又は CLcr で推定したものと同様であった。

表 2.7.6.6-5　ミロガバリンの薬物動態パラメータの正常腎機能群と腎機能障害群との比較: 日本腎機能障害 PK 試験

項目 (単位)		正常 腎機能群 (n = 6)	軽度 腎機能障害群 (n = 6)	中等度 腎機能障害群 (n = 6)	重度 腎機能障害群 (n = 6)	末期腎不全群 (n = 6)
AUClast (ng·h/mL)	幾何最小二乗平均値	341.866	452.899	650.599	1243.525	1796.001
	正常腎機能群に対する比 (95% CI)		1.325 (0.921, 1.905)	1.903 (1.324, 2.736)	3.637 (2.530, 5.230)	5.254 (3.654, 7.553)
AUCinf (ng·h/mL)	幾何最小二乗平均値	358.587	474.656	671.593	1266.245	2988.712[a]
	正常腎機能群に対する比 (95% CI)		1.324 (0.951, 1.842)	1.873 (1.346, 2.606)	3.531 (2.538, 4.914)	8.335[a] (5.894, 11.786)
Cmax (ng/mL)	幾何最小二乗平均値	73.670	73.421	74.748	109.266	96.837
	正常腎機能群に対する比 (95% CI)		0.997 (0.700, 1.420)	1.015 (0.712, 1.445)	1.483 (1.041, 2.113)	1.314 (0.923, 1.873)
Tmax (h)	最小二乗平均値	1.331	2.253	2.164	2.494	3.789
	正常腎機能群との差 (95% CI)		0.922 (−0.456, 2.300)	0.833 (−0.545, 2.211)	1.164 (−0.214, 2.542)	2.458 (1.080, 3.836)
CL/F (L/h)	幾何最小二乗平均値	13.944	10.534	7.445	3.949	1.673[a]
	正常腎機能群に対する比 (95% CI)		0.755 (0.543, 1.051)	0.534 (0.384, 0.743)	0.283 (0.204, 0.394)	0.120[a] (0.085, 0.170)
$Fe_{0\ 48h}$ (%)	幾何最小二乗平均値	75.177	64.303	56.964	46.071	
	正常腎機能群に対する比 (95% CI)		0.855 (0.698, 1.048)	0.758 (0.619, 0.928)	0.613 (0.500, 0.751)	−
CLr (L/h)	幾何最小二乗平均値	10.240	6.660	4.277	1.847	
	正常腎機能群に対する比 (95% CI)		0.650 (0.512, 0.826)	0.418 (0.329, 0.531)	0.180 (0.142, 0.229)	−

−: 実施せず
a: n = 5
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.3-2) Table 11-4

末期腎不全群で、血液透析期間中の AUC の幾何平均値は、85.4 ng·h/mL であり、透析クリアランスの幾何平均値は、7.53 L/h であった。

6.4 安全性の結果

6.4.1 有害事象・副作用の分析

6.4.1.1 有害事象発現状況

6.4.1.1.1 有害事象発現率

有害事象の発現状況を表 2.7.6.6-6 に示す。

有害事象発現率は、正常腎機能群で 33.3%（2/6）、末期腎不全群で 66.7%（4/6）であり、軽度～重度腎機能障害群では有害事象は認められなかった。2 名以上に発現した有害事象は、浮動性めまい（3 名）、傾眠（2 名）、及び嘔吐（2 名）であり、いずれも末期腎不全群で認められた。

表 2.7.6.6-6 有害事象の発現状況: 日本腎機能障害 PK 試験

対象集団		正常腎機能群	軽度腎機能障害群	中等度腎機能障害群	重度腎機能障害群	末期腎不全群
評価被験者数		6	6	6	6	6
発現被験者数（%）		2（33.3）	0	0	0	4（66.7）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
代謝および栄養障害	食欲減退	1（16.7）	0	0	0	0
	高カリウム血症	0	0	0	0	1（16.7）
神経系障害	浮動性めまい	0	0	0	0	3（50.0）
	傾眠	0	0	0	0	2（33.3）
	頭痛	1（16.7）	0	0	0	0
胃腸障害	嘔吐	0	0	0	0	2（33.3）
	便秘	1（16.7）	0	0	0	0

MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-2）Table 12-1

6.4.1.1.2 重症度別の有害事象発現率

重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は、末期腎不全群の同一の 1 名に認められた浮動性めまい及び嘔吐であった。その他の有害事象はいずれも軽度であった。

6.4.1.2 副作用発現状況

6.4.1.2.1 副作用発現率

副作用発現率は、正常腎機能群で 16.7%（1/6）及び末期腎不全群で 50.0%（3/6）であった。発現した副作用は、末期腎不全群では浮動性めまい（3 名）、傾眠（2 名）、及び嘔吐（1 名）、正常腎機能群では頭痛（1 名）であった。

6.4.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

6.4.1.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

6.4.1.5　重要な有害事象

本試験では、傾眠及びめまい（浮動性めまい、起立性めまい、及び回転性めまい）を臨床的に重要な有害事象と定義した。臨床的に重要な有害事象は、末期腎不全群で3名に認められ、浮動性めまいが3名及び傾眠が2名に認められた。これらの臨床的に重要な有害事象は、いずれも治験薬と関連ありと判定された。

なお、中止に至った有害事象は認められなかった。

6.4.2　臨床検査値

有害事象として認められた臨床検査値の異常変動以外に臨床的に有意な変化は認められなかった。

6.4.3　バイタルサイン

異常変動は認められなかった。

6.4.4　心電図

異常所見は認められなかった。

6.5　結論

- 日本人正常腎機能、軽度腎機能障害、中等度腎機能障害、及び重度腎機能障害被験者、並びに末期腎不全患者にミロガバリン5 mgを単回投与したとき、AUClastの幾何平均値は、腎機能障害（Cockcroft-Gault式による腎機能分類）の程度が高いほど増加し、正常腎機能群と比較して軽度腎機能障害群で1.33倍、中等度腎機能障害群で1.90倍、及び重度腎機能障害群で3.64倍であった。末期腎不全群では、AUClastの幾何平均値は正常腎機能群の5.25倍であり、顕著に増加した。CL/F及びCLrは、腎機能障害の程度が高いほど低下した。
- 日本人正常腎機能、軽度腎機能障害、中等度腎機能障害、及び重度腎機能障害被験者でのミロガバリン5 mg単回投与時の忍容性は良好であった。血液透析を受けている末期腎不全患者でも忍容ではあったものの、有害事象の発現率がやや高い傾向がみられた。

7. DS-5565 第 I 相試験—A randomized, placebo-controlled, double-blind, multiple-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of DS-5565 in healthy elderly subjects—

……資料番号 5.3.3.3-3

7.1 試験方法

表 2.7.6.7-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.7-1 試験方法の概略: 米国 P1 高齢者反復投与試験（1/4）

試験の目的	主要目的: 1) 健康高齢被験者にミロガバリンを反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 2) 健康高齢被験者にミロガバリンを反復投与したときの血漿中及び尿中薬物動態を検討する。 副次目的: 1) ミロガバリンの鎮静作用を line analog rating scale (LARS) -sedation 及び profile of mood states（POMS）により評価する。 2) 注意力に対するミロガバリンの影響を数字符号置換検査（digit symbol substitution test: DSST）により評価する。 3) めまいに対するミロガバリンの影響を vertigo symptom scale-short form（VSS-SF）により評価する。 4) 運動失調に対するミロガバリンの影響を簡易運動失調評価尺度（brief ataxia rating scale: BARS）により評価する。 5) 自殺念慮及び自殺傾向に対するミロガバリンの影響をコロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）により評価する。 6) 上記 1)～5)と同様に、鎮静、注意力、めまい、運動失調、及び C-SSRS に対するプレガバリンの影響を評価する。 7) プレガバリンの血漿中薬物動態を検討する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 55 歳以上 75 歳以下の健康な高齢男女 2) 女性の場合、以下のいずれかに該当する妊娠の可能性のない者 • 不妊手術（投与 6 ヵ月以上前に卵管結紮術もしくは両側卵巣又は子宮摘出術）を実施 • 投与 24 ヵ月以上前に自然閉経（無月経）となり、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）が 40 mIU/mL 以上 3) 女性の場合、スクリーニング時及び投与までの 48 時間以内に実施した血清妊娠検査が陰性の者 4) 体格指数（body mass index: BMI）が 19 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の者 5) 登録前に、既往歴、身体所見、臨床検査、及び 12 誘導心電図の結果に基づき、臨床的に重要な異常がなく健康と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 6) 本試験の手順を理解し、遵守する意志がある者、かつ治験薬の投与方法を遵守する意志がある者 7) スクリーニング前に、文書による同意が得られた者 8) スクリーニング時及び入院時の薬物乱用及びアルコールに対する尿検査が陰性の者

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略: 米国 P1 高齢者反復投与試験（2/4）

選択基準・除外基準（つづき）	9) スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）抗体、B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、及び C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体が陰性の者 2. 除外基準 1) クレアチニンクリアランス推定値（Cockcroft-Gault 式による）が 60 mL/min 未満の者 2) 慢性疼痛を有する者（持続的な薬物治療の必要がない軽度の変形性関節症を除く） 3) 臨床的に重要な神経学的疾患（痙攣性疾患、認知症等）又は精神疾患（統合失調症等）の既往歴又は合併症があると、治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 4) 鎮痛薬又は鎮静薬を週 2 回を超えて慢性的に使用している者 5) 半減期の 7 倍の期間で体内から消失しないチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）3A4 又は CYP2D6 を誘導又は阻害する薬剤を使用する必要がある者 6) プレガバリン又はガバペンチンと相互作用を有することが知られている薬剤を使用する必要がある者 7) 妊娠の可能性がある女性、妊娠中（検査結果に基づく）又は授乳中の女性 8) 投与開始日までの 2 年以内に不法薬物を使用した者 9) 投与開始日までの 2 年以内にアルコール中毒又はアルコール依存症の既往歴がある者 10) ペニシリン以外の薬剤に対して問題となるアレルギー反応の既往歴がある者 11) ベシル酸塩又はベンゼンスルホン酸に対して過敏症を有する者 12) プレガバリン又はガバペンチンに対して過敏症の既往歴がある者 13) 血管性浮腫の既往がある者 14) 同意取得が無効となる、試験手順の遵守を制限する、又は被験者のリスクを高める精神的又は情緒的障害の既往歴又は合併症があると、治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 15) スクリーニング時の既往歴、身体所見、臨床検査、及び 12 誘導心電図の結果から、臨床的に重要な心疾患、肝疾患、腎疾患、肺疾患、内分泌疾患、神経疾患、感染症、消化器疾患、血液疾患、又は癌疾患の既往歴又は合併症があると、治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 16) アルコール性又は非アルコール性の肝疾患、もしくは脂肪肝の既往歴又は合併症がある者 17) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 18) 先天性 QT 延長症候群の既往歴、原因不明で溺れたことがある、もしくは何らかの失神又は意識消失の既往歴がある者 19) スクリーニング時（仰臥位で 10 分以上安静後）に 3 回連続で記録した心電図（間隔は 2 分以内）の Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Fridericia's formula: QTcF）の平均値が 450 ms を超える者 20) スクリーニング時に 3 回連続で記録した心電図のいずれかに、QT 間隔の正確な測定に影響を及ぼす異常波形が認められた者 21) 治験実施計画書に規定された前治療薬を使用した者 22) 入院 24 時間前から Day 24 の試験終了時までにアルコールが含まれる飲食物を摂取した者 23) 投与開始前日までの 56 日以内に 500 mL 以上の全血献血又は重大な失血があった者 24) 投与開始前日までの 7 日以内に血漿成分献血を行った者 25) 投与開始日までの 30 日以内に他の新規薬剤の試験に参加した者 26) 投与開始日までの 6 ヵ月以内にタバコ製品又はニコチン含有製品（ガム又はパッチタイプの禁煙補助薬等）を使用した者

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略: 米国 P1 高齢者反復投与試験（3/4）

選択基準・除外基準（つづき）	27) 試験実施に関与する治験責任医師、治験分担医師、薬剤師、治験コーディネーター、又はその他の治験スタッフと関係がある、もしくは治験依頼者又は本試験に関与する開発業務受託機関の従業員 28) 本試験に過去又は現在登録されている被験者の家族 29) スクリーニング時の臨床検査値が基準値範囲外であり、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要であると判断された者。肝機能検査値（AST［GOT］、ALT［GPT］、総ビリルビン、及び LDH）は基準値上限以下であること。スクリーニング時の肝機能検査に関して、臨床的に重要でない異常高値であった場合、1 回のみ再検査を可能とした。再検査の結果が基準値範囲内の場合、投与前日の検査結果も基準値範囲内であれば、登録可能とした。 30) スクリーニング時のヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満の者 31) 本試験のコホートに既に組み入れられた者 32) 入院 72 時間前から退院時までにグレープフルーツジュース又はグレープフルーツを含有する製品を摂取した者
試験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、プレガバリン実薬対照、5 コホート、逐次、用量漸増、反復投与試験
被験者数	

	プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン 5 mg 群	ミロガバリン 10 mg 群	ミロガバリン 15 mg 群	ミロガバリン 20 mg 群	ミロガバリン 25 mg 群	合計
投与被験者	10	8	6	6	6	6	6	48
完了被験者	10	8	6	5	6	6	6	47
中止被験者	0	0	0	1	0	0	0	1
解析対象被験者								
薬物動態	—	8	6	6	6	6	6	38
薬力学	10	8	6	6	6	6	6	48
安全性	10	8	6	6	6	6	6	48

治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F1H10T03B） ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 D5565F2H10T04B） ミロガバリン錠に対応するプラセボ錠 プレガバリン 75 mg カプセル（ロット番号 40226） プレガバリン 150 mg カプセル（ロット番号 40227） プレガバリンカプセルに対応するプラセボカプセル

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略: 米国 P1 高齢者反復投与試験（4/4）

用法・用量 投与期間	下表に示すように、投与 1～13 日目に 1 日 2 回、投与 14 日目に 1 日 1 回投与した（14 日間反復投与）。

コホート	被験者数	治験薬	投与量
1	2	プラセボ	—
	2	プレガバリン	75 mg を 3 日間投与後 150 mg
	6	ミロガバリン	5 mg
2	2	プラセボ	—
	2	プレガバリン	75 mg を 3 日間投与後 150 mg
	6	ミロガバリン	10 mg
3	2	プラセボ	—
	2	プレガバリン	75 mg を 3 日間投与後 150 mg
	6	ミロガバリン	15 mg
4	2	プラセボ	—
	2	プレガバリン	75 mg を 3 日間投与後 150 mg
	6	ミロガバリン	20 m□
5*	2	プラセボ	—
	6	ミロガバリン	25 mg を 1 日 1 回**5 日間投与し、25 mg を 1 日 2 回 8 日間投与後、投与 14 日目に 25 mg を 1 回投与

*: 計画時には、プレガバリンを 2 名に投与、ミロガバリンの投与量は 30 mg の予定であったが、コホート 4 が中止基準に該当したため、コホート 5 の投与量を変更した。
**: 1 日 2 回投与のうち、2 回目はプラセボ投与

評価項目	1) 薬物動態: 血漿中ミロガバリン濃度、血漿中プレガバリン濃度、尿中ミロガバリン濃度、薬物動態パラメータ 2) 薬力学 : LARS、POMS、DSST、VSS-SF、BARS 3) 安全性 : 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、自殺傾向評価
評価スケジュール	表 2.7.6.7-2 参照
統計解析手法	薬物動態: 投与 14 日目の薬物動態パラメータ（AUCtau 及び Cmax）の用量比例性をグラフにより評価した。ミロガバリン及びプレガバリンの反復投与後の定常状態到達時期を、血漿中濃度のトラフ値を用い、Tukey の多重比較検定により評価した。薬物動態パラメータ（投与 1 日目の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び Cmax、投与 14 日目の AUCtau 及び Cmax）と同一検査日のクレアチニンクリアランスとの関連性をグラフで示した。

表 2.7.6.7-2　評価スケジュール（試験手順）：米国 P1 高齢者反復投与試験（1/3）

Day	スクリーニング	Day −2	Day −1	Day 1					Day 2				Day 3				Day 4			Day 5		
項目／時間	(Days −23～−3)			0	1	3	6	12	0	3	6	12	0	3	6	12	0	3	12	0	3	12
同意取得	X																					
既往歴	X	X[a]																				
併用薬	X	X																				
HIV／B 型・C 型肝炎	X																					
FSH（女性）	X																					
妊娠検査（女性）	X		X																			
ジェノタイピング検体				X																		
尿中薬物スクリーニング	X	X																				
身体所見	X	X[b]																				
12 誘導心電図[c]	X		X	X	X	X								X								
血液学的検査（空腹時）[d]	X		X[e]						X											X		
血液生化学検査（空腹時）[d]	X		X[e]						X											X		
尿検査（空腹時）[d]	X		X[e]						X											X		
便潜血検査	X	X[f]																				
起立時バイタルサイン[g]	X	X	X[h]	X[i]			X	X	X[i]		X	X	X[i]		X	X						
身長	X																					
体重	X	X[b]																				
C-SSRS	X		X																			
有害事象クエリー		X	X	X[i]		X			X[i]	X			X[i]	X			X[i]	X		X[i]	X	
有害事象モニタリング[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与[k]				X				X	X			X	X			X	X		X	X		X
入院開始		X																				
入院[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

時間は、投与 1 日目（Day 1）の投与からの時間を記載し、0 時間を投与時間とした。
a: 簡易化した既往歴の調査
b: 投与開始までの 48 時間以内に測定した。
c: Day 17、Day 24、及び早期中止時を除き 3 回測定した。投与開始前日（Day −1）では Day 1 と同一時刻に測定した。
d: 前夜から 10 時間以上絶食し、投与開始までの 24 時間以内に実施した。
e: 投与開始までの 24 時間以内に実施した。
f: 投与開始 2 日前（Day −2）の入院後から Day 1 の投与前に排便した場合、便潜血検査が陰性であれば、投与可能とした。Day −2 の入院後から Day 1 の投与前に排便しなかった場合、スクリーニング時の便潜血検査が陰性であれば、投与可能とした。
g: 仰臥位で 10 分間安静後、心拍数、血圧、体温、及び呼吸数を測定し、その後起立 3 分後に心拍数及び血圧を再度測定した。
h: Day −1 の起立時のバイタルサインは、投与日の投与直前（0 時間）、投与 6 時間後、及び 12 時間後と同一時刻に測定した。
i: 投与前に実施した。
j: 継続的に実施した。
k: 前夜から 10 時間以上絶食し、朝食前、0 時間に治験薬を投与した。

表 2.7.6.7-2　評価スケジュール（試験手順）：米国 P1 高齢者反復投与試験（2/3）

Day	Day 6				Day 7			Day 8			Day 9				Day 10			Day 11		
項目／時間	0	3	6	12	0	3	12	0	3	12	0	3	6	12	0	3	12	0	3	12
12 誘導心電図 [a]						X														
血液学的検査（空腹時）[b]								X										X		
血液生化学検査（空腹時）[b]								X										X		
尿検査（空腹時）[b]								X										X		
便潜血検査					X															
起立時バイタルサイン [c]	X[d]		X	X							X[d]		X	X						
C-SSRS					X[e]															
有害事象クエリー	X[d]	X			X[d]	X		X[d]	X		X[d]	X			X[d]	X		X[d]	X	
有害事象モニタリング [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 [g]	X			X	X		X	X		X	X			X	X		X	X		X
入院 [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

時間は、投与 1 日目（Day 1）の投与からの時間を記載し、0 時間を投与時間とした。
a: Day 17、Day 24、及び早期中止時を除き 3 回測定した。投与開始前日（Day −1）では Day 1 と同一時刻に測定した。
b: 前夜から 10 時間以上絶食した。
c: 仰臥位で 10 分間安静後、心拍数、血圧、体温、及び呼吸数を測定し、その後起立 3 分後に心拍数及び血圧を再度測定した。
d: 投与前に実施した。
e: 投与 7 日目（Day 7）のいつでも実施可とした。
f: 継続的に実施した。
g: 前夜から 10 時間以上絶食し、朝食前、0 時間に治験薬を投与した。

表 2.7.6.7-2　評価スケジュール（試験手順）：米国 P1 高齢者反復投与試験（3/3）

Day	Day 12				Day 13			Day 14			Day 15		Day 16		Day 17	Day 24
項目／時間	0	3	6	12	0	3	12	0	3	12	24	36	48	60		
妊娠検査（女性）															X[a]	X
身体所見															X[a]	X
12 誘導心電図[b]						X									X[a]	X
血液学的検査（空腹時）[c]								X[d]							X[a]	X
血液生化学検査（空腹時）[c]								X[d]							X[a]	X
尿検査（空腹時）[c]								X[d]							X[a]	X
便潜血検査								X[a]								
起立時バイタルサイン[e]	X[d]		X	X											X[a]	X
体重								X[a]							X[a]	X
C-SSRS															X[a]	X
有害事象クエリー	X[d]	X			X[d]	X		X[d]	X		X		X		X[a]	X
有害事象モニタリング[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[a]	X
治験薬投与[g]	X			X	X		X	X								
入院[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
退院															X[a]	

時間は、投与 1 日目（Day 1）の投与からの時間を記載し、0 時間を投与時間とした。
a: 又は早期中止時に実施した。
b: Day 17、Day 24、及び早期中止時を除き 3 回測定した。投与開始前日（Day −1）では Day 1 と同一時刻に測定した。
c: 前夜から 10 時間以上絶食した。
d: 投与前に実施した。
e: 仰臥位で 10 分間安静後、心拍数、血圧、体温、及び呼吸数を測定し、その後起立 3 分後に心拍数及び血圧を再度測定した。
f: 継続的に実施した。
g: 前夜から 10 時間以上絶食し、朝食前、0 時間に治験薬を投与した。

7.1.1　被験者数の設定根拠

本試験の被験者数は、統計学的な考察に基づいて算出したものではない。各コホートの被験者数（ミロガバリン6名、実薬対照［プレガバリン］2名、及びプラセボ2名）は、本試験の目的を達成するために十分と考えられた。

7.1.2　用法・用量の設定根拠

開始投与量は、ヒトで初めて実施した米国P1単回投与試験（5.3.3.1-1）の結果をもとに、5 mg 1日2回投与を選択した。米国P1単回投与試験では、腎機能が正常である健康若年被験者にミロガバリンを単回投与したとき、30 mgまでの投与量で良好な忍容性が確認された。本試験では高齢被験者を登録するため、加齢による腎機能の低下が予測された。ミロガバリンの約65%～70%が尿中に排泄されると考えられることから、腎機能が年齢に応じて正常であるが、加齢により低下している被験者での曝露量の増加は2倍以下と推測した。ミロガバリンの$T_{1/2}$は3～4時間であり、1日2回の用法で蓄積はほとんどないと考えられた。したがって、5 mg 1日2回投与は慎重な開始投与量と考えられ、高齢被験者でも良好な忍容性を示すと予測された。

最大投与量のコホート5では、30 mg 1日1回投与から開始し、5日間投与後に30 mg 1日2回投与に漸増し、9日間投与することとした。30 mgの1日1回投与は米国P1単回投与試験の最大耐用量であり、50 mg以上の投与量では、単回投与後に有害事象の発現率の上昇が認められた。しかし、発現した有害事象はプレガバリンを含む他の$\alpha_2\delta$リガンドでもよく知られたもので、予測可能であった。そのため、本試験では最大投与量のコホートまでに5 mgずつ慎重に漸増する用量漸増法を採用した。前コホートの安全性及び薬物動態を検討し、最大投与量に到達する前にミロガバリンの投与量を変更又は用量漸増を中止可能とした。

コホート4は中止基準である「3名以上の被験者に中等度の同一有害事象が発現」に該当したため、最終のコホート5では25 mg 1日1回投与から開始し、5日間投与後に25 mg 1日2回投与に漸増し、8日間投与後、最終投与日には25 mg 1日1回投与する用法・用量に変更した。

7.2　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.7-3に示す。

年齢及びBMIは、投与群間で同様であった。

表 2.7.6.7-3　被験者背景: 米国 P1 高齢者反復投与試験

項目（単位）		プラセボ群 (n = 10)	プレガバリン群 (n = 8)	ミロガバリン 5 mg 群 (n = 6)	ミロガバリン 10 mg 群 (n = 6)	ミロガバリン 15 mg 群 (n = 6)	ミロガバリン 20 mg 群 (n = 6)	ミロガバリン 25 mg 群 (n = 6)	合計 (n = 48)
年齢（歳）	平均値 (SD)	62.5 (3.41)	60.9 (6.27)	64.8 (8.23)	61.5 (4.14)	59.3 (4.08)	60.8 (6.05)	59.3 (4.84)	61.4 (5.31)
性別	男性	8 (80.0)	4 (50.0)	5 (83.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	31 (64.6)
	女性	2 (20.0)	4 (50.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	17 (35.4)
身長（cm）	平均値 (SD)	173 (8.0)	170 (13.1)	175 (10.0)	169 (9.3)	169 (6.1)	173 (10.3)	170 (12.6)	171 (9.7)
体重（kg）	平均値 (SD)	82.0 (10.02)	77.7 (12.82)	78.2 (13.36)	70.0 (7.79)	70.6 (10.14)	80.3 (7.66)	74.7 (15.05)	76.8 (11.39)
BMI (kg/m^2)	平均値 (SD)	27.3 (1.89)	26.9 (2.64)	25.5 (2.40)	24.6 (2.08)	24.9 (4.13)	26.9 (3.08)	25.7 (2.20)	26.1 (2.68)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	4 (40.0)	5 (62.5)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	16 (33.3)
	非ヒスパニック系及び非ラテン系	6 (60.0)	3 (37.5)	5 (83.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	4 (66.7)	32 (66.7)
人種	アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (4.2)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.1)
	アジア人	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
	白人	10 (100.0)	7 (87.5)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	44 (91.7)

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-3）Table 7.2

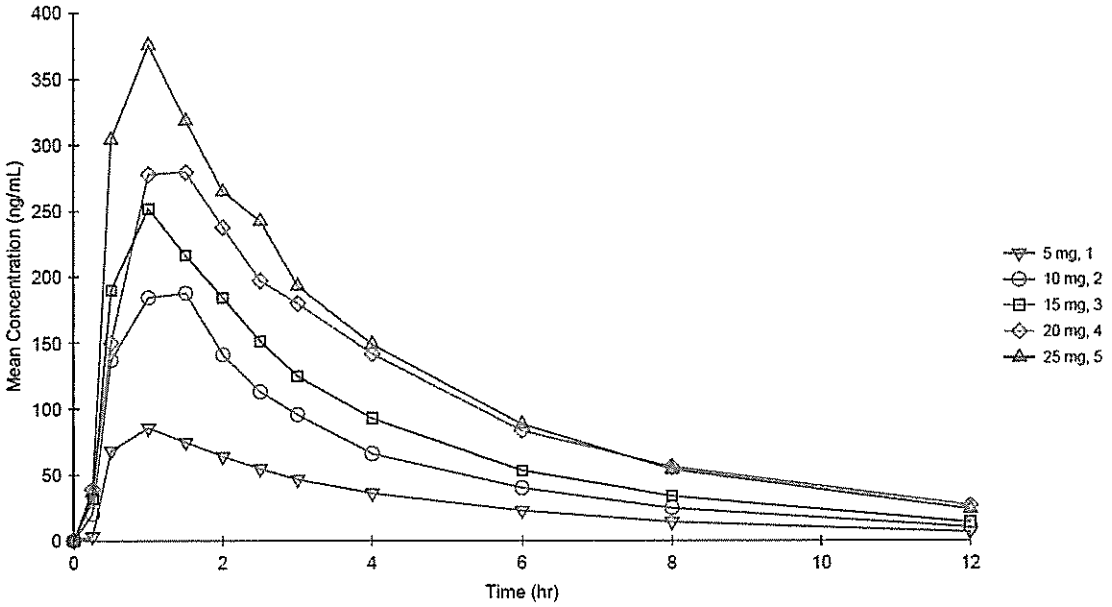
7.3　薬物動態の結果

7.3.1　血漿中ミロガバリン濃度推移及び薬物動態パラメータ

投与 1 日目及び投与 14 日目のミロガバリンの平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.7-1 及び図 2.7.6.7-2 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-4 に示す。

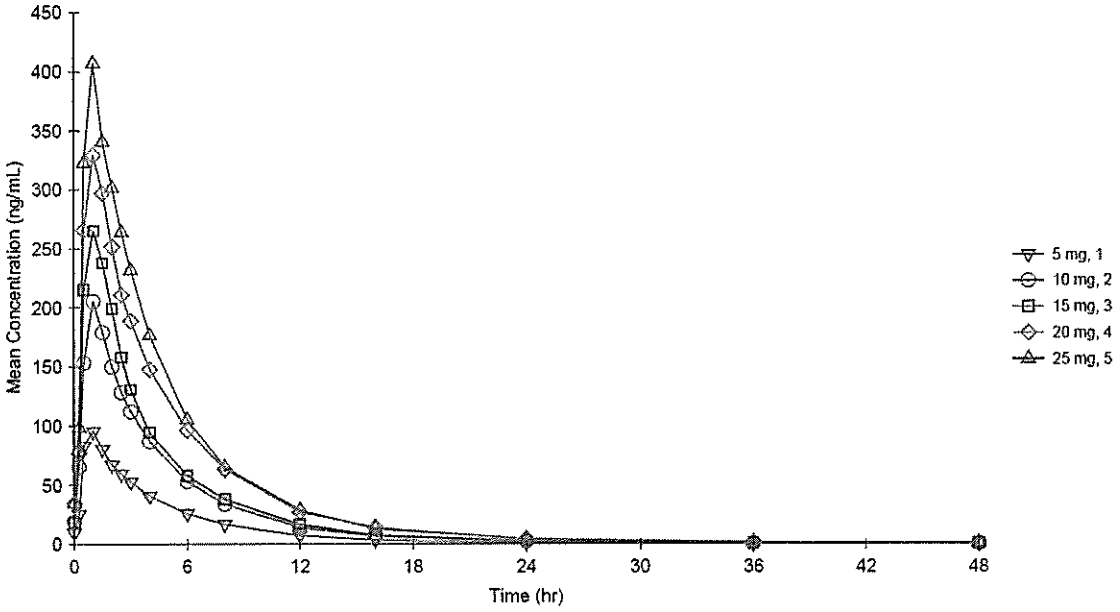
ミロガバリンの平均血漿中濃度は、投与量の増加に伴い上昇した。いずれの投与群でも投与 1 日目の投与 0.25 時間後に血漿中ミロガバリン濃度が定量可能となった。ほとんどの被験者で投与 14 日目の投与 48 時間後には、血漿中ミロガバリン濃度は定量限界未満となった。

図 2.7.6.7-1　投与 1 日目の血漿中ミロガバリン濃度推移: 米国 P1 高齢者反復投与試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-3）Figure 9.1

図 2.7.6.7-2　投与 14 日目の血漿中ミロガバリン濃度推移 : 米国 P1 高齢者反復投与試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-3）Figure 9.2

投与 1 日目のミロガバリンの Cmax、$AUC_{0\text{-}12h}$、及び AUClast の算術平均値は、投与量の増加に伴い増加した。Tmax の中央値は、いずれの投与群でも約 1.00 時間であり、投与群間で同様であった。

投与 14 日目の Cmax、AUCtau、及び AUClast の算術平均値は、投与 1 日目と同様に投与量

の増加に伴い増加した。Tmax の中央値は、いずれの投与群でも約 1.00 時間であり、投与群間で同様であった。定常状態における見かけの全身クリアランス（CLss/F）の算術平均値は 11.9 L/h（10 mg 群）から 15.0 L/h（25 mg 群）の範囲であり、投与群間で同様であった。定常状態における見かけの終末相分布容積（Vz/Fss）の算術平均値は、64.2 L（5 mg 群）から 170 L（25 mg 群）の範囲であった。Vz/Fss は、25 mg 群で他の投与群よりも大きかった。これは、25 mg 群の 1 名で算出された値が大きかったこと（423 L）に起因すると考えられた。$T_{1/2}$ の算術平均値は 3.58 時間（5 mg 群）から 7.49 時間（25 mg 群）の範囲であった。血漿中ミロガバリンの蓄積率の算術平均値は、1.13（15 mg 群）から 1.24（10 mg 群）の範囲であり、14 日間の反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。

表 2.7.6.7-4　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ: 米国 P1 高齢者反復投与試験

項目（単位）		ミロガバリン									
		5 mg 群（n = 6）		10 mg 群（n = 6）		15 mg 群（n = 6）		20 mg 群（n = 6）		25 mg 群（n = 6）	
		Day 1	Day 14	Day 1	Day 14[a]	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14
Tmax (h)	中央値 (最小値, 最大値)	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 1.50)	1.25 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 1.50)	1.25 (1.00, 2.00)	1.00 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 1.05)	1.00 (0.50, 1.50)
Cmax (ng/mL)	算術平均値 (SD)	89.2 (22.9)	97.3 (19.7)	207 (41.7)	211 (11.1)	269 (78.3)	296 (39.1)	299 (46.0)	354 (58.9)	389 (116)	426 (141)
$AUC_{0\text{-}12h}$[b] (ng·h/mL)	算術平均値 (SD)	355.3 (38.12)	406.2 (48.54)	714.3 (122.7)	856.5 (141.9)	949.3 (261.0)	1033 (87.60)	1295 (175.6)	1469 (168.2)	1468 (342.9)	1710 (283.0)
AUClast (ng·h/mL)	算術平均値 (SD)	354.8 (38.10)	438.9 (58.29)	713.5 (122.6)	953.3 (159.9)	948.3 (260.7)	1142 (164.0)	1293 (175.1)	1649 (222.2)	1466 (342.6)	1907 (273.2)
$T_{1/2}$ (h)	算術平均値 (SD)	NC	3.58 (0.74)	NC	4.55 (1.12)	NC	4.23 (1.90)	NC	5.80 (3.07)	NC	7.49 (6.03)
CLss/F (L/hr)	算術平均値 (SD)	NC	12.45 (1.373)	NC	11.92 (1.867)	NC	14.62 (1.350)	NC	13.76 (1.552)	NC	15.01 (2.873)
Vz/Fss (L)	算術平均値 (SD)	NC	64.23 (15.80)	NC	77.63 (19.54)	NC	87.68 (34.54)	NC	112.7 (52.10)	NC	170.3 (153.8)
Robs[c]	算術平均値 (SD)		1.15 (0.10)		1.24 (0.11)		1.13 (0.20)		1.14 (0.09)		1.18 (0.10)

NC: 算出せず
a: n = 5
b: Day 1
c: AUCtau（Day 14）/$AUC_{0\text{-}12h}$（Day 1）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-3）Table 9.7、Table 9.8

7.3.2　血漿中ミロガバリンの用量比例性、クレアチニンクリアランスとの関係、及び定常状態の評価

ミロガバリンの Cmax 及び AUCtau は、投与量に比例した増加よりもやや下回る増加を示した。投与量で標準化した Cmax に、投与群間で有意な差はなかった（$P > 0.05$）。投与量で標準化した AUCtau は、投与群間で有意な差が認められた（$P < 0.05$）。被験者ごとの CLss/F とクレアチニンクリアランスの間に明らかな傾向は認められなかった。5～20 mg の範囲の投与群では投与 3 日目までに血漿中ミロガバリン濃度は定常状態に達した。25 mg 群では投与 6 日目の 1 日 2 回投与開始から投与 8 日目までに定常状態に達した。

7.3.3　尿中ミロガバリン濃度及び薬物動態パラメータ

ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-5 に示す。

投与 1 日目の投与後 12 時間までの累積尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}12h}$）の算術平均値は投与量の増加に伴い増加した。未変化体の投与後 12 時間までの累積尿中排泄率（$Fe_{0\text{-}12h}$）の算術平均値は、投与群間で同様であり、0.723（5 mg 群）から 0.873（15 mg 群）の範囲であった。投与 14 日目の累積尿中排泄量（Ae,tau）は投与量の増加に伴い増加した。未変化体の $Fe_{0\text{-}12h}$ の算術平均値は、投与群間で同様であり、0.673（20 mg 群）から 0.962（25 mg 群）の範囲であった。腎クリアランス（CLr）の算術平均値は投与群間で同様であり、8.81 L/h（10 mg 群）から 14.2 L/h（25 mg 群）の範囲であった。すべてのミロガバリン群で、尿中に排泄されたミロガバリンのほとんどが最初の蓄尿期間（投与 0～4 時間後）に排泄された。

表 2.7.6.7-5　ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータ：米国 P1 高齢者反復投与試験

項目（単位）		ミロガバリン									
		5 mg 群 (n = 6)		10 mg 群 (n = 6)		15 mg 群 (n = 6)		20 mg 群 (n = 6)		25 mg 群 (n = 6)	
		Day 1	Day 14	Day 1	Day 14[a]	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14
$Ae_{0\ 12h}$[b] (mg)	算術平均値 (SD)	3.613 (0.1634)	4.198 (1.203)	8.254 (0.2857)	7.589 (3.214)	13.09 (0.5133)	12.65 (2.459)	15.93 (0.7924)	13.45 (4.811)	18.16 (2.422)	24.06 (4.523)
$Fe_{0\ 12h}$[b]	算術平均値 (SD)	0.7226 (0.0327)	0.8395 (0.2407)	0.8254 (0.0286)	0.7589 (0.3214)	0.8726 (0.0342)	0.8432 (0.1639)	0.7964 (0.0396)	0.6727 (0.2405)	0.7264 (0.0969)	0.9623 (0.1809)
CLr (L/h)	算術平均値 (SD)	NC	10.34 (2.945)	NC	8.813 (3.433)	NC	12.29 (2.454)	NC	9.520 (4.377)	NC	14.20 (2.429)

NC: 算出せず
a: n = 5
b: Day 1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-3）Table 9.17、Table 9.18

7.4 薬力学の結果

7.4.1 Line Analogue Rating Scale

LARS を使用し、鎮静を示す 4 つの各スケール（眠気、疲労、警戒、及び活力）の合計スコア（上昇するほど鎮静作用が強い）として鎮静作用を評価した。

LARS にミロガバリンの投与量に関連した明らかな変化は認められなかった。

7.4.2 Profile of Moods States

疲労及び活気を含む、精神障害を評価する質問票である POMS を用いて、緊張-不安、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、活気-活力、疲労-無気力、及び混乱-当惑の T スコア並びに総合感情障害 T スコア（上昇するほど精神障害が重い）を評価した。T スコアは、0～4 のカテゴリーからなる、各質問に対する回答のスコアの合計（粗スコア）をもとに、以下の式により算出した。

T スコア = 10 × （粗スコア − 平均スコア）÷ 標準偏差 + 50

投与開始前日の POMS の総合スコア及び各スコアは、被験者間でばらつきが大きく、ミロガバリン投与後に、このばらつきの範囲を大きく超えた変化は認められなかった。

7.4.3 Digit Symbol Substitution Test

注意に関連する客観的神経心理検査である DSST（スコアが低下するほど注意力が低い）を実施し、90 秒間の検査時間での正解数の合計を評価した。

ミロガバリン群及びプレガバリン群で、ほとんどすべての DSST スコアが経時的に上昇し、正確な反応の上昇が認められた。ミロガバリン 20 mg群で、投与 3 日目の投与 7 時間後に DSST スコアが低下したが、低下の程度はわずかであった。

7.4.4 Vertigo Symptom Scale

めまい症状の程度を評価する簡易質問票である VSS-SF（スコアが上昇するほど症状が重い）を用いて、VSS-SF の合計スコア及び 2 つのサブスケール（前庭平衡症状 [VSS-vertigo-balance: VSS-V] 及び自律神経症状 [VSS-autonomic-anxiety: VSS-A]）のスコアを評価した。

ミロガバリン 15 mg、20 mg、及び 25 mg 群で、VSS の総合スコアの平均値は投与 3 日目に上昇し、20 mg 群で上昇量が最も大きかった。VSS-V は、VSS 総合スコアの変化と同様の傾向を示した。VSS-A は、投与量に関連した明らかな上昇は認められなかった。

7.4.5 Brief Ataxia Rating Scale

簡易運動失調評価尺度である BARS スコア（上昇するほど症状が重い）を用いて運動失調に対する影響を評価した。

ミロガバリン 15 mg、20 mg、及び 25 mg 群で、BARS スコアの平均値は投与 3 日目に上昇し、20 mg 群で上昇量が最も大きかった。

7.5　安全性の結果

7.5.1　有害事象・副作用の分析

7.5.1.1　有害事象発現状況

7.5.1.1.1　有害事象発現率

有害事象発現状況を表 2.7.6.7-6 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群で 40.0%（4/10）、プレガバリン群で 62.5%（5/8）、ミロガバリン 5 mg 群で 50.0%（3/6）、10 mg 群で 83.3%（5/6）、15 mg 群で 100%（6/6）、20 mg 群で 83.3%（5/6）、及び 25 mg 群で 100%（6/6）であった。ミロガバリン群（計 30 名）で有害事象発現率の高かった器官別大分類は、神経系障害（63.3%）、胃腸障害（43.3%）、精神障害（30.0%）、及び皮膚および皮下組織障害（26.7%）であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象は、傾眠（14 名）、便秘（10 名）、頭痛（8 名）、浮動性めまい（8 名）、平衡障害（4 名）、認知障害（4 名）、視力障害（4 名）、不眠症（2 名）、霧視（2 名）、注意力障害（2 名）、鼓腸（2 名）、及び歩行障害（2 名）であった。

傾眠及び便秘の発現率はミロガバリンの投与量の増加に伴い高くなった。

表 2.7.6.7-6　有害事象発現状況: 米国 P1 高齢者反復投与試験（1/3）

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン					合計
				5 mg 群	10 mg 群	15 mg 群	20 mg 群	25 mg 群	
評価被験者数		10	8	6	6	6	6	6	48
発現被験者数（%）		4（40.0）	5（62.5）	3（50.0）	5（83.3）	6（100）	5（83.3）	6（100）	34（70.8）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）							
耳および迷路障害	耳垢栓塞	0	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（2.1）
	耳鳴	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
眼障害	眼の異常感	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
	眼瞼痙攣	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
	眼刺激	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
	霧視	0	0	0	0	0	2（33.3）	0	2（4.2）
	視力障害	0	0	0	0	1（16.7）	1（16.7）	2（33.3）	4（8.3）
胃腸障害	腹痛	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	1（2.1）
	便秘	2（20.0）	1（12.5）	0	0	3（50.0）	2（33.3）	5（83.3）	13（27.1）
	下痢	0	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（2.1）
	口内乾燥	0	0	0	0	1（16.7）	0	1（16.7）	2（4.2）
	鼓腸	0	1（12.5）	0	0	0	0	2（33.3）	3（6.3）
	排便回数増加	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
	悪心	0	1（12.5）	0	0	0	1（16.7）	0	2（4.2）
	流涎過多	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
全身障害および投与局所様態	適用部位変色	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
	無力症	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
	疲労	0	0	1（16.7）	0	0	1（16.7）	0	2（4.2）
	熱感	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	1（2.1）
	歩行障害	0	0	0	0	0	0	2（33.3）	2（4.2）
感染症および寄生虫症	咽頭炎	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
傷害、中毒および処置合併症	皮膚裂傷	0	0	1（16.7）	0	0	0	0	1（2.1）
臨床検査	肝酵素上昇	0	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（2.1）

MedDRA/J V.13.0
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-3）Table 10.1

表 2.7.6.7-6　有害事象発現状況: 米国 P1 高齢者反復投与試験 (2/3)

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン					合計
				5 mg 群	10 mg 群	15 mg 群	20 mg 群	25 mg 群	
評価被験者数		10	8	6	6	6	6	6	48
発現被験者数 (%)		4 (40.0)	5 (62.5)	3 (50.0)	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	34 (70.8)
器官別大分類	基本語	発現被験者数 (%)							
筋骨格系および結合組織	背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
	筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
	筋攣縮	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)
	筋膜疼痛症候群	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
	頚部痛	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (4.2)
	四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
神経系障害	平衡障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	5 (10.4)
	認知障害	0	0	0	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (8.3)
	協調運動異常	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)
	注意力障害	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (4.2)
	浮動性めまい	0	1 (12.5)	0	0	5 (83.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	9 (18.8)
	異常感覚	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (4.2)
	頭痛	0	2 (25.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	10 (20.8)
	錯感覚	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	鎮静	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.1)
	傾眠	0	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	15 (31.3)
	振戦	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.1)
精神障害	感情不安定	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.2)
	失見当識	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)
	多幸気分	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (6.3)
	不眠症	0	1 (12.5)	0	0	2 (33.3)	0	0	3 (6.3)
	リビド一減退	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.1)
	睡眠障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.1)
腎および尿路障害	尿意切迫	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.1)
生殖系および乳房障害	性機能不全	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.1)

MedDRA/J V.13.0
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.3-3) Table 10.1

表 2.7.6.7-6　有害事象発現状況: 米国 P1 高齢者反復投与試験（3/3）

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン					合計
				5 mg 群	10 mg 群	15 mg 群	20 mg 群	25 mg 群	
評価被験者数		10	8	6	6	6	6	6	48
発現被験者数（%）		4（40.0）	5（62.5）	3（50.0）	5（83.3）	6（100）	5（83.3）	6（100）	34（70.8）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）							
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	0	1（12.5）	0	0	0	1（16.7）	0	2（4.2）
	鼻閉	0	1（12.5）	1（16.7）	0	0	0	1（16.7）	3（6.3）
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	1（10.0）	0	0	0	0	0	0	1（2.1）
	接触性皮膚炎	1（10.0）	1（12.5）	1（16.7）	0	1（16.7）	0	1（16.7）	5（10.4）
	皮膚乾燥	0	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（2.1）
	斑状出血	1（10.0）	0	0	0	0	0	0	1（2.1）
	湿疹	0	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（2.1）
	紅斑	0	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（2.1）
	そう痒症	1（10.0）	0	0	1（16.7）	0	0	0	2（4.2）
	発疹	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
	皮膚刺激	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
血管障害	充血	0	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（2.1）

MedDRA/J V.13.0
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-3）Table 10.1

7.5.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

重度の有害事象は認められなかった。ミロガバリン群で、軽度及び中等度の有害事象発現率は、投与量の増加に伴い上昇した。投与量が 15 mg 以上の群での、軽度の有害事象発現率はいずれも 80%以上、中等度の有害事象発現率はいずれも 50%以上であった。

中等度の傾眠は、ミロガバリン 10 mg 群で 1 名、20 mg 群で 2 名、及び 25 mg 群で 3 名に認められた。中等度の浮動性めまいは、ミロガバリン 15 mg 群で 2 名及び 25 mg 群で 1 名に認められた。認知障害（ミロガバリン 20 mg 群の 3 名及び 25 mg 群の 1 名に発現）は、いずれも中等度であった。

7.5.1.2　副作用発現状況

7.5.1.2.1　副作用発現率

副作用発現状況を表 2.7.6.7-7 に示す。

副作用発現率は、プラセボ群で 20.0%（2/10）、プレガバリン群で 37.5%（3/8）、ミロガバリン 5 mg 群で 16.7%（1/6）、10 mg 群で 66.7%（4/6）、15 mg 群で 100%（6/6）、20 mg 群で 83.3%（5/6）、及び 25 mg 群で 83.3%（5/6）であった。

ミロガバリンのいずれかの投与群（計 30 名）で 2 名以上に発現した副作用は、傾眠（14 名）、便秘（9 名）、浮動性めまい（8 名）、頭痛（6 名）、平衡障害（4 名）、認知障害（4 名）、視力障害（4 名）、霧視（2 名）、注意力障害（2 名）、不眠症（2 名）、鼓腸（2 名）、及び歩行障害（2 名）であった。ミロガバリン群で発現した副作用のほとんどは中枢神経系の事象で、投与開始後 4～5 日以内で消失又は軽快した。傾眠及び浮動性めまいのうち約 80%の事象は、投与開始後 4 日以内に消失したことから、反復投与により耐性が発現することが示唆された。

表 2.7.6.7-7　副作用発現状況: 米国 P1 高齢者反復投与試験（1/2）

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン					合計
				5 mg 群	10 mg 群	15 mg 群	20 mg 群	25 mg 群	
評価被験者数		10	8	6	6	6	6	6	48
発現被験者数（%）		2（20.0）	3（37.5）	1（16.7）	4（66.7）	6（100）	5（83.3）	5（83.3）	26（54.2）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）							
耳および迷路障害	耳鳴	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
眼障害	眼の異常感	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
	眼瞼痙攣	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
	霧視	0	0	0	0	0	2（33.3）	0	2（4.2）
	視力障害	0	0	0	0	1（16.7）	1（16.7）	2（33.3）	4（8.3）
胃腸障害	腹痛	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	1（2.1）
	便秘	2（20.0）	1（12.5）	0	0	2（33.3）	2（33.3）	5（83.3）	12（25.0）
	口内乾燥	0	0	0	0	1（16.7）	0	1（16.7）	2（4.2）
	鼓腸	0	1（12.5）	0	0	0	0	2（33.3）	3（6.3）
	排便回数増加	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
	悪心	0	1（12.5）	0	0	0	1（16.7）	0	2（4.2）
	流涎過多	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
全身障害および投与局所様態	無力症	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
	疲労	0	0	1（16.7）	0	0	0	0	1（2.1）
	熱感	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	1（2.1）
	歩行障害	0	0	0	0	0	0	2（33.3）	2（4.2）
臨床検査	肝酵素上昇	0	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（2.1）
筋骨格系および結合組織	筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（2.1）
	筋攣縮	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）

MedDRA/J V.13.0
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-3）Table 15.3.7

表 2.7.6.7-7　副作用発現状況: 米国 P1 高齢者反復投与試験（2/2）

対象集団		プラセボ群	プレガバリン群	ミロガバリン					合計
				5 mg 群	10 mg 群	15 mg 群	20 mg 群	25 mg 群	
評価被験者数		10	8	6	6	6	6	6	48
発現被験者数（%）		2（20.0）	3（37.5）	1（16.7）	4（66.7）	6（100）	5（83.3）	5（83.3）	26（54.2）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）							
神経系障害	平衡障害	0	1（12.5）	0	0	1（16.7）	3（50.0）	0	5（10.4）
	認知障害	0	0	0	0	0	3（50.0）	1（16.7）	4（8.3）
	協調運動異常	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
	注意力障害	0	0	0	0	2（33.3）	0	0	2（4.2）
	浮動性めまい	0	1（12.5）	0	0	5（83.3）	1（16.7）	2（33.3）	9（18.8）
	異常感覚	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（16.7）	2（4.2）
	頭痛	0	2（25.0）	1（16.7）	0	3（50.0）	1（16.7）	1（16.7）	8（16.7）
	鎮静	0	0	0	0	0	1（16.7）	0	1（2.1）
	傾眠	0	1（12.5）	1（16.7）	2（33.3）	3（50.0）	4（66.7）	4（66.7）	15（31.3）
	振戦	0	0	0	0	0	1（16.7）	0	1（2.1）
精神障害	感情不安定	0	0	0	0	0	1（16.7）	1（16.7）	2（4.2）
	失見当識	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
	多幸気分	0	0	0	1（16.7）	0	1（16.7）	1（16.7）	3（6.3）
	不眠症	0	1（12.5）	0	0	2（33.3）	0	0	3（6.3）
	リビドー減退	0	0	0	0	0	1（16.7）	0	1（2.1）
生殖系および乳房障害	性機能不全	0	0	0	0	0	1（16.7）	0	1（2.1）
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	0	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（2.1）
	発疹	0	0	0	0	1（16.7）	0	0	1（2.1）
血管障害	充血	0	0	0	1（16.7）	0	0	0	1（2.1）

MedDRA/J V.13.0
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-3）Table 15.3.7

7.5.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

7.5.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

7.5.1.5　重要な有害事象

ミロガバリン 10 mg 群の 1 名で、投与 8 日目に肝酵素上昇（ALT: 187 U/L 及び AST: 132 U/L）が発現し、試験を中止した。この事象は軽度で、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。当該被験者の肝機能検査値は Day 24（治験薬中止 16 日後）に基準値範囲内に回復した。

ミロガバリン 20 mg 群で 3 名に中等度の同一有害事象（認知障害）が認められ、用量漸増の中止基準に該当したため、次コホート（コホート 5）の用法・用量を変更した。

7.5.2　臨床検査値

肝酵素上昇のため、試験を中止した 1 名を除き、臨床的に有意な臨床検査値の異常は認められなかった。

7.5.3　バイタルサイン

投与群間で明らかな違いは認められなかった。

7.5.4　心電図

心拍数、安静時心拍数、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、Bazett 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Bazett's formula: QTcB）、QTcF の心電図パラメータに臨床的に有意な変化又は傾向は認められなかった。

7.5.5　Columbia-Suicide Severity Rating Scale

C-SSRS の各質問項目に対する回答により、試験期間を通し自殺の傾向は確認されなかった。

7.6　結論

- ミロガバリン 5 mg、10 mg、及び 15 mg を 1 日 2 回反復投与したときの忍容性は良好であった。15 mg 群では、傾眠及び浮動性めまいの発現率が高かった。
- ミロガバリン 20 mg を 1 日 2 回及び 25 mg を 1 日 1～2 回反復投与した結果、中枢神経系の有害事象の発現率及び重症度が高く、忍容性は良好ではなかった。
- ほとんどの有害事象は、傾眠、浮動性めまい、平衡障害、及び認知障害等の中枢神経系の有害事象であった。
- 中枢神経系の有害事象は、投与開始後 4～5 日以内に消失する傾向があり、反復投与に

より耐性が発現することが示唆された。

- 肝酵素上昇（ALT が基準値上限の 4.3 倍）により 1 名が試験を中止し、中止 16 日後までに肝酵素上昇は消失した。
- 14 日間の反復投与により明らかなミロガバリンの蓄積は認められなかった。

8. DS-5565 第 I 相試験—An open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics of DS-5565 in subjects with varying degrees of renal function—

……資料番号 5.3.3.3-4

8.1 試験方法

表 2.7.6.8-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.8-1 試験方法の概略: 欧州腎機能障害 PK 試験 (1/3)

試験の目的	主要目的: • 腎機能障害患者にミロガバリン5 mgを単回投与したときの血漿中薬物動態を検討する。 副次目的: 1) ミロガバリンのクリアランスとクレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）推定値（Cockcroft-Gault 式による）との相関を検討する。 2) 腎機能障害患者にミロガバリン5 mgを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 3) 腎機能障害患者にミロガバリン5 mgを単回投与したときの尿中薬物動態を検討する。 4) ミロガバリンの薬物動態に及ぼす血液透析の影響を検討する。 探索的目的: 1) 腎機能障害患者でのミロガバリンのラクタム体代謝物の薬物動態を検討する。 2) 腎機能障害患者でのミロガバリンの血漿タンパク結合率を検討する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、他 2 名 [redacted]、他 2 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上 75 歳以下の男女 2) CLcr 推定値（mL/min/1.73 m^2）が、以下のいずれかに該当する者 正常腎機能群: CLcr > 80、軽度腎機能障害群: 50 ≦ CLcr ≦ 80、中等度腎機能障害群: 30 ≦ CLcr < 50、重度腎機能障害群: CLcr < 30、末期腎不全群: 血液透析が必要な末期腎不全患者 3) 女性の場合、以下のいずれかに該当し、尿中妊娠検査が陰性の者 • 不妊手術を実施又は閉経後（2 年を超えて無月経及び卵胞刺激ホルモン［follicle stimulating hormone: FSH］が 30 mU/mL 以上） • スクリーニング又は投与 2 週間以上前のいずれか早い方から治験薬服薬後 30 日間、子宮内避妊器具又は二重バリア法（コンドーム、ペッサリー、又は殺精子クリーム）などの適切な非ホルモン性の避妊方法を用いている。 4) 体格指数（body mass index: BMI）が 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下の者（末期腎不全群では透析後の体重を用いて算出） 5) 説明文書・同意文書を読み、治験責任医師、治験分担医師、又はその代理人と試験内容について話し合う機会を得た後に、文書により試験参加に同意した者

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略: 欧州腎機能障害 PK 試験（2/3）

選択基準・除外基準（つづき）	2. 除外基準 1) スクリーニング時に、試験の目的又は被験者の安全性に影響を及ぼす可能性がある、臨床的に重要な既往歴、身体所見、心電図、又は臨床検査の異常が認められた者 2) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 3) 臨床的に重要な低血圧又は重度の起立性低血圧の既往歴がある者 4) 臨床的に重要な中枢神経系疾患又は精神障害の既往歴がある者 5) 治験薬投与までの 2 週間以内に中枢神経抑制薬を併用した者 6) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある手術歴（胃バイパス術など）又は内科的疾患がある者 7) 薬剤（ペニシリンは除く）に対する重度の副作用を発現している者又は既往がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、又はガバペンチンに対する過敏症の既往がある者 8) 抗生物質による治療が必要な活動性感染症を合併している者 9) アルコール依存症（1 週間の平均飲酒量が男性で 21 単位、女性で 14 単位を超える）の既往がある者 10) スクリーニング時又は投与前日の薬物乱用スクリーニング又は呼気アルコール濃度検査が陽性の者 11) 1 日に 10 本を超えるタバコを喫煙する者、及び喫煙者である場合、入院期間中禁煙できない者 12) ベースライン時の来院までの 60 日以内に血清クレアチニンの排泄に影響を及ぼす薬剤（例: トリメトプリム、シメチジン）及び競合により腎尿細管分泌阻害を起こす薬剤（例: プロベネシド）を併用した者 13) 治験薬投与までの 21 日以内に強力なチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）誘導剤又は阻害剤を併用した者 14) 治験薬投与までの 7 日以内又は入院期間中にグレープフルーツ、グレープフルーツジュース、ザボン、又はダイダイを摂取した者 15) B 型肝炎表面(hepatitis B surface: HBs)抗原、C 型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV）抗体、もしくはヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）1 型又は 2 型抗体が陽性の者 16) 過去 3 ヵ月以内に 450 mL を超える失血（献血など）があった者 17) 本試験での治験薬投与までの 3 ヵ月以内に他の治験薬又は治験用医療機器の試験に参加した者 <u>正常腎機能群の除外基準</u> 18) スクリーニング時の身体所見、心電図、バイタルサイン、又は臨床検査で臨床的に重要な異常が認められた者 19) 臨床的に不安定で、コントロール不能な内科的疾患がある者 20) 治験薬投与までの 2 週間以内にビタミン剤と漢方薬を含む処方薬又は市販薬を使用した者（最大 3 g／日までのパラセタモール、最大 1.5 g／日までのアスピリン、及び処方されたスタチン療法は除く） <u>腎機能障害患者（軽度、中等度、及び重度腎機能障害群、並びに末期腎不全群）の除外基準</u> 21) 腎機能障害とは関連しない臨床的に不安定で、コントロール不能な内科的疾患がある者 22) 急性腎不全の者 23) 機能性にかかわらず腎移植の既往歴がある者 24) 治験薬投与までの 14 日以内に新たに薬剤の投与を開始した者、又は投与量を変更した者 25) 血清アルブミン濃度が 2.5 g/dL 未満の者 26) ヘモグロビン値が、軽度及び中等度腎機能障害群では 10.5 g/dL 未満、重度腎機能障害群及び末期腎不全群では 8.5 g/dL 未満の者 27) 余命が 6 ヵ月未満の者

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略: 欧州腎機能障害 PK 試験（3/3）

試験デザイン	多施設、非盲検、非対照試験
被験者数	

	正常腎機能群	軽度腎機能障害群	中等度腎機能障害群	重度腎機能障害群	末期腎不全群	合計
投与被験者	8	8	8	8	8	40
完了被験者	8	8	8	7	8	39
中止被験者	0	0	0	1[a]	0	1
解析対象被験者						
薬物動態	8	8	8	8	8	40
安全性	8	8	8	8	8	40

a: 急性心筋梗塞（死亡）により中止した。

治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 3314V11002）
用法・用量 投与期間	ミロガバリン 5 mg を単回経口投与
評価項目	1)　薬物動態 ミロガバリン及びラクタム体代謝物の血漿中薬物動態パラメータ ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータ 透析液中のミロガバリンの薬物動態パラメータ 2)　安全性 有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査
評価スケジュール	表 2.7.6.8-2 参照
統計解析手法	ミロガバリンの薬物動態に及ぼす腎機能の影響を検討するため、腎機能ごとの投与群を固定効果とした共分散分析モデルを用いて、自然対数変換したパラメータの解析を行った。共分散分析モデルに基づき、薬物動態パラメータの各腎機能障害群と正常腎機能群の幾何平均値の比とその 90% CI を算出した。Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式による糸球体濾過率の推定値（estimated glomerular filtration rate: eGFR）に基づいて分類した腎機能ごとの投与群による解析も行った。CLcr と AUC、Cmax、CL/F、腎クリアランス（CLr）、及び累積尿中排泄率との関連性は回帰直線及び相関係数を示した散布図によって検討した。AUC と CLcr の関連性については、AUC の回帰モデルに二次関数として CLcr、eGFR、及び 24 時間尿を追加した。

表 2.7.6.8-2　評価スケジュール: 欧州腎機能障害 PK 試験

時期	スクリーニング	入院				退院[a]	事後検査
項目／Day	−21～−2	−1	1	2	3	4	退院 7～14 日後
同意取得	X						
被験者背景	X						
既往歴／手術歴	X						
前治療薬及び併用薬	X	X	X	X	X	X	
身体所見	X	X				X	X
身長	X						
体重	X	X				X	
12 誘導心電図[b]	X	X	X[c]	X[c]		X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、及び凝固検査	X	X	X[d]	X[d]		X	X
FSH[e]	X						
妊娠検査[f]	X	X					X
HIV／B 型・C 型肝炎	X						
薬物スクリーニング[g]	X	X					
呼気アルコール濃度検査	X	X					
尿 CLcr[h]		X					
有害事象		X	X	X	X	X	X
治験薬投与[i]			X				
薬物動態用検体採取[j]			X	X	X	X	
血液透析			X[k]	X[k]	X[l]	X[l]	
薬理遺伝学用検体採取（任意）			X				

a: すべての試験手順が完了した投与 3 日後（Day 4）又は早期中止時に退院した。治験責任医師又は治験分担医師の判断で、被験者が同意した場合、投与 4 日後（Day 5）の朝までの入院は許容した。
b: 3 回連続で心電図を記録（間隔は約 2 分）した。　c: ミロガバリン投与までの 1 時間以内、投与 1 及び 24 時間後に 3 回連続で心電図を記録した。
d: ミロガバリン投与前及び投与 24 時間後に実施した。　e: 自然閉経と報告した女性のみ実施した。　f: 女性のみ実施した。
g: 可能であれば尿検査を実施した。尿量が大幅に減少した重度腎機能障害群及び末期腎不全群の被験者は、血液検体を採取した。
h: 畜尿は投与 24 時間前から投与直前まで実施した。CLcr 測定のため、終了時に血液検体を採取した。
i: 朝に投与した。末期腎不全群では、投与 12 時間後の透析のスケジュールに応じて、夕方の投与を可能とした。
j: 血漿検体は投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、12、24、36、48、及び 72 時間後に採取した。さらに、血漿タンパク結合の測定用として、投与 1 時間後に検体を採取した。また、末期腎不全群では、透析終了 2 時間後に血漿検体を採取した。
末期腎不全群では、投与日の投与 12 時間後の透析開始 0.5、1、2、3、及び 4 時間後に透析装置中の血液検体を採取した（投与日の夕方に治験薬を服薬した被験者は投与翌日 [Day 2]）。
尿中薬物動態用検体は、投与前、投与後 0～6 時間、6～12 時間、12～24 時間、24～48 時間、及び 48～72 時間の間隔で採取した。
k: 末期腎不全群では、薬物動態用検体採取直後（投与 12 時間後）に、4 時間の血液透析を開始し、透析開始 4 時間後の血液検体を採取した直後（投与 16 時間後）に終了した。
l: 投与 60 分後に開始した。
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-4）Table 6-1

8.1.1　被験者数の設定根拠

本試験に登録する被験者数は、腎機能正常者及び腎機能障害患者の計 40 名とした。スクリーニング時の Cockcroft-Gault 式による CLcr 推定値に基づき、被験者を腎機能ごとに分類した 5 群（各群 8 名）に登録することとした。被験者数の決定は、統計学的な被験者数算出に基づいたものではない。正常腎機能群である健康被験者でのミロガバリンの薬物動態パラメータの被験者間変動は小さいこと（AUC は 15%、Cmax は 30%未満）及びミロガバリンは主に腎排泄（70%）されることを考慮すると、計画された被験者数により、腎機能障害患者での薬物動態を検討することが可能と考えられた。

8.1.2　用法・用量の設定根拠

ミロガバリンは尿中に排泄され、尿中排泄率は約 70%であるため、腎機能障害による腎での排泄能のほぼ完全な欠落及び代謝障害を考慮したとき、曝露量は最大 3～5 倍増加することが予想された。よって、腎機能障害患者にミロガバリン 5 mg を投与したときの曝露量は、良好な忍容性が確認されている腎機能正常者に 30 mg まで投与したときの曝露量の範囲内になると考えられた。そのため、本試験での投与量はミロガバリン 5 mg とした。

8.2　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.8-3 に示す。

40 名の被験者はいずれも白人であった。年齢、BMI、及び体表面積の平均値に腎機能ごとの投与群間及び正常腎機能群と腎機能障害群間で大きな違いは認められなかった。また、いずれの腎機能ごとの投与群でも男女が各 3 名以上含まれた。

表 2.7.6.8-3　被験者背景：欧州腎機能障害 PK 試験

項目（単位）	正常 腎機能群 (n = 8)	軽度 腎機能障害群 (n = 8)	中等度 腎機能障害群 (n = 8)	重度 腎機能障害群 (n = 8)	末期 腎不全群 (n = 8)	合計 (n = 40)
年齢（歳）	50.8 (8.80)	57.1 (12.91)	59.1 (10.45)	55.5 (12.80)	46.8 (11.47)	53.9 (11.71)
性別　男性	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	20 (50.0)
女性	4 (50.0)	5 (62.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	3 (37.5)	20 (50.0)
体重（kg）	73.23 (9.373)	76.08 (16.857)	76.98 (13.290)	73.13 (14.658)	79.05 (16.173)	75.69 (13.757)
身長（cm）	169.8 (8.07)	166.0 (9.17)	167.8 (8.94)	169.0 (6.46)	173.8 (8.75)	169.3 (8.32)
BMI（kg/m^2）	25.50 (2.928)	27.38 (4.069)	27.50 (4.870)	25.38 (4.207)	26.13 (4.016)	26.38 (3.959)
体表面積（m^2）	1.84 (0.142)	1.84 (0.234)	1.86 (0.174)	1.83 (0.196)	1.93 (0.225)	1.86 (0.190)
CLcr （$mL/min/1.73\ m^2$）	97.18 (10.029)	65.21 (9.528)	40.79 (5.130)	18.30 (5.446)	16.40 (9.008)	47.57 (31.815)

平均値（SD）又は被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-4）Table 15.1.5

8.3 薬物動態の結果

8.3.1 ミロガバリンの薬物動態

8.3.1.1 血漿中薬物動態パラメータ

ミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8-1 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-4 に、正常腎機能群に対する腎機能障害群での薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.8-5 に示す。

いずれの腎機能ごとの投与群でもミロガバリンは速やかに吸収され、Tmax の中央値（最小値～最大値）は 0.75～1.75 時間（0.50～4.00 時間）と腎機能ごとの投与群間で大きな違いは認められなかった。

ミロガバリンの血漿中濃度は、Cmax に到達した後、単相性の消失を示した。$T_{1/2}$ の算術平均値は、正常腎機能群で 2.82 時間、軽度腎機能障害群で 3.44 時間、中等度腎機能障害群で 5.17 時間、重度腎機能障害群で 8.68 時間、末期腎不全群で 12.6 時間と、腎機能障害の程度が高いほど延長した。

AUC（$AUC_{0\text{-}a}$、AUClast、及び AUCinf）は腎機能障害の程度が高いほど増加した。AUC の幾何平均値は正常腎機能群に対し、軽度腎機能障害群で約 1.4 倍、中等度腎機能障害群で約 2 倍、重度腎機能障害群で約 4 倍、末期腎不全群で約 5 倍であった。正常腎機能群に対する腎機能障害群の幾何平均値の比の 90% CI は 1 を含まず、統計学的に有意な増加が確認された。

Cmax の幾何平均値も腎機能障害の程度が高いほど増加し、正常腎機能群と比較して、軽度腎機能障害群で 24%、中等度腎機能障害群で 43%、重度腎機能障害群で 54%、末期腎不全群で 56%増加した。

MDRD 式を用いて腎機能の程度を分類したときの正常腎機能群と腎機能障害群との比較結果も、前述した Cockcroft-Gault 式を用いて腎機能の程度を分類した結果と大きな違いは認められなかった。しかし、正常腎機能群と比較した軽度腎機能障害群での AUC の増加は統計学的に有意でなく、Cmax は軽度腎機能障害群と比較して正常腎機能群で統計学的有意差はないものの高かった。これは、MDRD 式を用いた分類では、正常腎機能群が 5 名のみとなったためと考えられた。

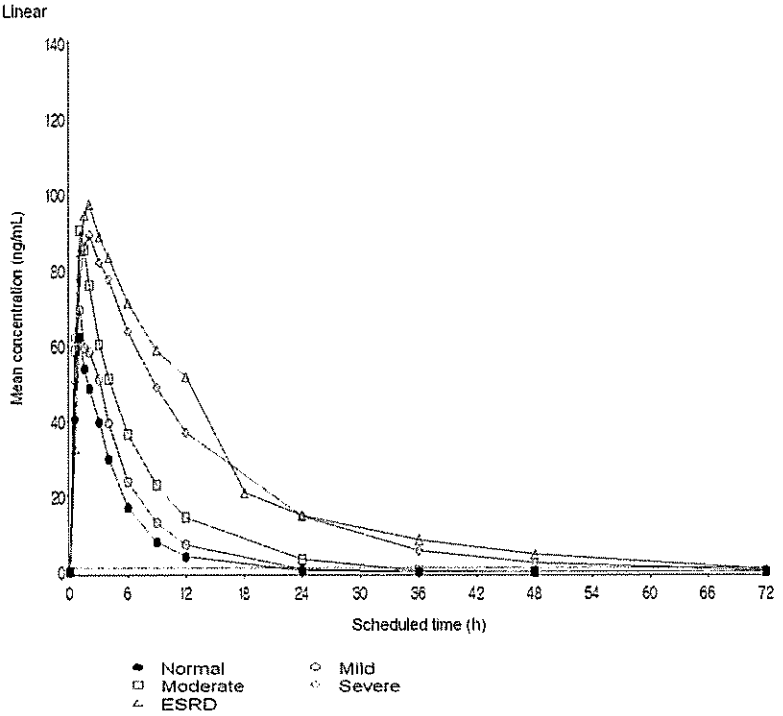
被験者間の幾何変動係数は AUC で 14.5%～39.1%、Cmax で 21.4%～38.6%の範囲であった。

経口投与後のミロガバリンの CL/F は腎機能障害の程度が高いほど減少した。

ミロガバリンの CL/F と CLcr の関係を線形回帰分析により評価した結果、強い相関関係が認められた。

また、ミロガバリンの AUCinf と CLcr の関係を二次回帰分析により評価した結果、CLcr が約 70 mL/min/1.73 m^2 までの被験者では、CLcr の増加に応じて AUCinf の減少が認められた。CLcr が 70～120 mL/min/1.73 m^2 の被験者では、AUCinf に大きな違いはなかった。

図 2.7.6.8-1　血漿中ミロガバリン濃度推移: 欧州腎機能障害 PK 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-4）Figure 9-1

表 2.7.6.8-4　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ: 欧州腎機能障害 PK 試験

項目（単位）	正常 腎機能群 (n = 8)	軽度 腎機能障害群 (n = 8)	中等度 腎機能障害群 (n = 8)	重度 腎機能障害群 (n = 8)	末期 腎不全群 (n = 8)
AUC_{0-a} (ng·h/mL)	285 (70.9)	394 (157)	604 (85.8)	1206 (336)	1406 (496)
AUClast (ng·h/mL)	273 (69.6)	376 (155)	587 (85.4)	1187 (338)	1383 (511)
AUCinf (ng·h/mL)	285 (70.8)	394 (158)	604 (85.7)	1211 (343)	1429 (500)
Cmax (ng/mL)	72.3 (17.1)	88.4 (32.2)	98.5 (27.3)	110 (22.0)	107 (35.7)
Tmax[a] (h)	1.00 (0.500, 1.50)	0.750 (0.500, 3.00)	1.01 (0.500, 1.50)	1.25 (1.00, 4.00)	1.75 (1.00, 3.00)
$T_{1/2}$ (h)	2.82 (0.727)	3.44 (1.02)	5.17 (0.954)	8.68 (1.53)	12.6 (2.06)
CL/F (mL/min)	307 (67.2)	238 (78.0)	141 (20.6)	73.4 (19.2)	63.6 (18.1)
Vz/F (L)	73.2 (15.0)	67.1 (20.2)	62.8 (13.9)	53.7 (11.0)	69.1 (21.6)

算術平均値（SD）
a: 中央値（最小値, 最大値）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-4）Table 15.4.1.8～Table 15.4.1.12

表 2.7.6.8-5　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータの正常腎機能群と腎機能障害群との比較: 欧州腎機能障害 PK 試験

項目（単位）	腎機能ごとの投与群	n	幾何最小二乗平均値	正常腎機能群に対する比 (90% CI)
Cockcroft-Gault 式により分類した腎機能				
AUC_{0-a} (ng·h/mL)	正常腎機能群	8	272.88	–
	軽度腎機能障害群	8	372.44	1.36 (1.09, 1.71)
	中等度腎機能障害群	8	602.55	2.21 (1.76, 2.77)
	重度腎機能障害群	8	1150.56	4.22 (3.36, 5.29)
	末期腎不全群	8	1366.65	5.01 (3.98, 6.30)
AUClast (ng·h/mL)	正常腎機能群	8	261.40	–
	軽度腎機能障害群	8	354.44	1.36 (1.07, 1.71)
	中等度腎機能障害群	8	585.55	2.24 (1.77, 2.83)
	重度腎機能障害群	8	1130.63	4.33 (3.43, 5.46)
	末期腎不全群	8	1339.27	5.12 (4.05, 6.48)
AUCinf (ng·h/mL)	正常腎機能群	8	272.87	–
	軽度腎機能障害群	8	372.17	1.36 (1.08, 1.71)
	中等度腎機能障害群	8	602.13	2.21 (1.76, 2.77)
	重度腎機能障害群	8	1155.13	4.23 (3.37, 5.32)
	末期腎不全群	8	1388.79	5.09 (4.04, 6.41)
Cmax (ng/mL)	正常腎機能群	8	67.95	–
	軽度腎機能障害群	8	84.41	1.24 (1.03, 1.50)
	中等度腎機能障害群	8	96.92	1.43 (1.18, 1.72)
	重度腎機能障害群	8	104.32	1.54 (1.28, 1.85)
	末期腎不全群	8	106.27	1.56 (1.30, 1.89)
MDRD 式により分類した腎機能				
AUC_{0-a} (ng·h/mL)	正常腎機能群	5	249.59	–
	軽度腎機能障害群	9	312.52	1.25 (0.97, 1.62)
	中等度腎機能障害群	8	576.34	2.31 (1.75, 3.04)
	重度腎機能障害群	10	1038.02	4.16 (3.22, 5.38)
	末期腎不全群	8	1404.93	5.63 (4.29, 7.38)
AUClast (ng·h/mL)	正常腎機能群	5	241.09	–
	軽度腎機能障害群	9	296.63	1.23 (0.94, 1.61)
	中等度腎機能障害群	8	556.99	2.31 (1.74, 3.07)
	重度腎機能障害群	10	1017.84	4.22 (3.24, 5.51)
	末期腎不全群	8	1377.40	5.71 (4.32, 7.56)
AUCinf (ng·h/mL)	正常腎機能群	5	249.67	–
	軽度腎機能障害群	9	312.55	1.25 (0.97, 1.62)
	中等度腎機能障害群	8	575.53	2.31 (1.74, 3.05)
	重度腎機能障害群	10	1040.99	4.17 (3.22, 5.41)
	末期腎不全群	8	1427.69	5.72 (4.35, 7.51)
Cmax (ng/mL)	正常腎機能群	5	77.33	–
	軽度腎機能障害群	9	65.87	0.85 (0.71, 1.02)
	中等度腎機能障害群	8	102.28	1.32 (1.09, 1.61)
	重度腎機能障害群	10	104.32	1.35 (1.12, 1.62)
	末期腎不全群	8	107.34	1.39 (1.14, 1.68)

–: 該当せず
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-4）Table 9-2

8.3.1.2　尿中薬物動態パラメータ

ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-6 に示す。

正常腎機能群では、投与 72 時間後までに投与量の 74.8%が未変化体として尿中に排泄された。腎排泄は速やかであり、投与 6 時間後までに投与量の 53.9%が排泄された。投与 72 時間

後までの未変化体の排泄量は、腎機能障害の程度が高いほど減少し、投与後 72 時間までの累積尿中排泄率（$Fe_{0\text{-}72h}$）は軽度腎機能障害群で 73.3%、中等度腎機能障害群で 55.4%、重度腎機能障害群で 34.9%、末期腎不全群で 10.2%であった。CLr も腎機能障害の程度が高いほど減少した。

末期腎不全群での血液透析期間（投与 12～16 時間後）中の透析液中薬物量の算術平均値は 0.752 mg であり、投与量の約 15%であった。血液透析期間中の AUC の算術平均値は 109 ng·h/mL であった。透析クリアランスの算術平均値は 121 mL/min であり、血漿中濃度の CL/F の約 2 倍であった。

表 2.7.6.8-6　ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータ：欧州腎機能障害 PK 試験

項目（単位）	正常 腎機能群 (n = 7)	軽度 腎機能障害群 (n = 8)	中等度 腎機能障害群 (n = 8)	重度 腎機能障害群 (n = 8)	末期 腎不全群 (n = 7)
$Ae_{0\text{-}72h}$（μg）	3741（206）	3666（2029）	2770（299）	1745（593）	511（540）
$Fe_{0\text{-}72h}$（%）	74.8（4.12）	73.3（40.6）	55.4（5.98）	34.9（11.9）	10.2（10.8）
$CLr_{0\text{-}72h}$（mL/min）	229（55.0）	189（165）	78.4（17.6）	26.2（11.8）	7.24（8.04）

算術平均値（SD）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-4）Table 15.4.1.8～Table 15.4.1.12

ろ過クリアランス（糸球体ろ過率 × タンパクに結合していない分画）及び能動分泌率（CLr－ろ過クリアランス）の算術平均値は、腎機能障害の程度が高いほど減少した。正常腎機能群、軽度又は中等度腎機能障害群での能動分泌率はミロガバリンの CLr の約半分を占めた（算術平均値は 50.9%～62.9%）。一方、重度腎機能障害群では、能動分泌率は CLr の 32.1%であった。

8.3.2　ラクタム体代謝物の薬物動態

正常腎機能群ではミロガバリンのラクタム体代謝物が速やかに認められ、Tmax の中央値は 2 時間であった。Tmax の中央値は腎機能障害の程度が高いほど遅延した。

ラクタム体代謝物の AUC 及び Cmax は、腎機能障害の程度が高いほど増加した。

ミロガバリンの AUC に対するラクタム体代謝物の AUC の比の平均値は腎機能障害の程度が高いほど減少した。ミロガバリンの Cmax に対するラクタム体代謝物の Cmax の比の平均値は、腎機能障害群と比較して正常腎機能群で高く、腎機能障害群の間では腎機能障害の程度による大きな違いは認められなかった。

8.3.3　タンパク結合率

ミロガバリンの血漿タンパク結合率の平均値は、正常腎機能群で 21.0%、軽度腎機能障害群で 19.7%、中等度腎機能障害群で 21.2%、重度腎機能障害群で 15.5%、及び末期腎不全群で 16.6%であり、正常腎機能群、軽度又は中等度腎機能障害群では、腎機能障害の程度による大きな違いは認められなかった。

8.4 安全性の結果

8.4.1 有害事象・副作用の分析

8.4.1.1 有害事象発現状況

8.4.1.1.1 有害事象発現率

有害事象の発現状況を表 2.7.6.8-7 に示す。

有害事象発現率は、正常腎機能群で 0%、軽度腎機能障害群で 25.0% (2/8)、中等度腎機能障害群で 25.0% (2/8)、重度腎機能障害群で 12.5% (1/8)、末期腎不全群で 12.5% (1/8) であった。2 名以上に発現した有害事象はなかった。

表 2.7.6.8-7 有害事象の発現状況: 欧州腎機能障害 PK 試験

対象集団		正常腎機能群	軽度腎機能障害群	中等度腎機能障害群	重度腎機能障害群	末期腎不全群	合計
評価被験者数		8	8	8	8	8	40
発現被験者数 (%)		0	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	6 (15.0)
器官別大分類	基本語	発現被験者数 (%)					
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.5)
	疲労	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.5)
	疼痛	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.5)
神経系障害	頭痛	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (2.5)
	傾眠	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.5)
心臓障害	急性心筋梗塞	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.5)
血管障害	高血圧	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.5)

MedDRA/J V.15.0
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.3-4) Table 15.3.1.2

8.4.1.1.2 重症度別の有害事象発現率

重度腎機能障害群の 1 名で認められた重度で死亡に至った急性心筋梗塞を除き、いずれの有害事象も軽度であった。

8.4.1.2 副作用発現状況

8.4.1.2.1 副作用発現率

副作用の発現状況を表 2.7.6.8-8 に示す。

中等度腎機能障害群の 1 名で無力症、疲労、及び傾眠が認められた。いずれも軽度で投与 1 時間後に認められ、3 時間以内に消失した。

表 2.7.6.8-8　副作用の発現状況: 欧州腎機能障害 PK 試験

対象集団		正常腎機能群	軽度腎機能障害群	中等度腎機能障害群	重度腎機能障害群	末期腎不全群	合計
評価被験者数		8	8	8	8	8	40
発現被験者数（%）		0	0	1（12.5）	0	0	1（2.5）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）					
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	0	0	1（12.5）	0	0	1（2.5）
	疲労	0	0	1（12.5）	0	0	1（2.5）
神経系障害	傾眠	0	0	1（12.5）	0	0	1（2.5）

MedDRA/J V.15.0
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-4）Table 15.3.1.4

8.4.1.3　死亡

試験中に急性心筋梗塞により 1 名が死亡した。

被験者は重度腎機能障害群の 67 歳男性で、治験薬の投与から 9 日間+ 17.5 時間後に重度の急性心筋梗塞が発現した。被験者は入院し、心肺蘇生法が行われたが、発現から 5 時間後に死亡した。

試験期間中、被験者にその他の有害事象は認められなかった。被験者は、進行中の慢性腎不全に対し炭酸カルシウム、高尿酸血症に対しアロプリノール、二次性高血圧に対しフロセミド、予防のため鉄を投与されていた。腎盂腎炎も合併していた。クレアチニン、尿酸、血中尿素窒素、グルコース（空腹時）、カリウム、クロール、アミラーゼ、及びリパーゼは、いずれも治験薬投与前から試験期間中を通して基準値上限を上回り、アルブミンは基準値下限を下回った。LDH は治験薬投与 3 日後（Day 4）のみに基準値範囲外となった。各評価時点での心電図所見に異常が認められたが、臨床的に有意ではなかった。バイタルサインに臨床的に有意な所見は認められなかった。急性心筋梗塞は治験薬と関連なしと判断された。

8.4.1.4　重篤な有害事象

死亡に至った急性心筋梗塞以外に、重篤な有害事象は認められなかった。

8.4.1.5　重要な有害事象

試験中止に至った有害事象は認められなかった。

8.4.2　臨床検査値

腎機能障害群では、血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査で異常が認められたが、いずれもミロガバリン 5 mg 単回投与後に悪化したものではなかった。

8.4.3　バイタルサイン

軽度腎機能障害群の 1 名で高血圧の悪化により有害事象（高血圧）と判断された変動を除き、臨床的に有意な所見は認められなかった。

8.4.4　心電図

いずれの被験者でも、Bazett 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Bazett's formula: QTcB）及び Friderica 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Fridericia's formula: QTcF）の絶対値が 480 ms 未満であり、ベースラインからの変化量は 60 ms 未満であった。心電図異常が 30 名に認められたが、いずれも臨床的に有意ではないと判断された。

8.4.5　身体所見

臨床的に有意な変化は認められなかった。

8.5　結論

- 正常腎機能被験者、並びに軽度腎機能障害、中等度腎機能障害、重度腎機能障害、及び末期腎不全患者にミロガバリン 5 mg を単回経口投与したとき、Tmax に大きな違いは認められなかった。Cmax 及び AUC は腎機能障害の程度が高いほど増加した。
- ミロガバリンの CL/F は腎機能障害の程度が高いほど減少した。
- ミロガバリンの CL/F は、Cockcroft-Gault 式により推定した CLcr の減少に応じて減少し、CL/F と CLcr の間には強い相関が認められた。
- 正常腎機能被験者、並びに軽度腎機能障害、中等度腎機能障害、重度腎機能障害、及び血液透析が必要な末期腎不全患者にミロガバリン 5 mg を単回投与したとき、全般的に安全で、良好な忍容性が確認された。
- ミロガバリンの CLr は腎機能障害の程度が高いほど減少した。
- ミロガバリンのラクタム体代謝物の曝露量（AUC 及び Cmax）は、腎機能障害の程度が高いほど増加した。
- 血漿タンパク結合率の平均値は、15.5%～21.0%の範囲であり、腎機能障害群間で大きな違いは認められなかった。

9. DS-5565 第 I 相試験—An open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics of mirogabalin in subjects with hepatic impairment compared to healthy subjects—

……資料番号 5.3.3.3-5

9.1 試験方法

表 2.7.6.9-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概略: 米国肝機能障害 PK 試験 (1/4)

試験の目的	主要目的: • 軽度及び中等度肝機能障害患者にミロガバリン 15 mg を単回投与したときのミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ (Cmax 及び AUClast) を、健康被験者対照群と比較検討する。 副次目的: 1) 健康被験者並びに軽度及び中等度肝機能障害患者にミロガバリン 15 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 2) 軽度及び中等度肝機能障害患者でのミロガバリンのラクタム体代謝物 (A204-4455) の血漿中薬物動態パラメータ (Cmax 及び AUClast) を、健康被験者対照群と比較検討する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (最初の被験者の登録日) ～ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (最終被験者の最終観察日)
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上 65 歳以下の男女で、スクリーニング時の体格指数 (body mass index: BMI) が 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の者 2) スクリーニング時の既往歴及びウイルス検査 (ヒト免疫不全ウイルス [human immunodeficiency virus: HIV] 抗体、B 型肝炎表面 [hepatitis B surface: HBs] 抗原、C 型肝炎ウイルス [hepatitis C virus: HCV] 抗体、及び A 型肝炎ウイルス [hepatitis A virus: HAV] 免疫グロブリン M [immunoglobulin M: IgM])、並びにスクリーニング時及び入院時の身体所見、バイタルサイン、心電図、血液生化学検査、血液学的検査 (凝集能検査等)、及び尿検査の結果に基づき、健康と判断された者 3) 女性の場合、以下のいずれかに該当する、妊娠の可能性がない者 i) 不妊手術 (投与 6 ヵ月以上前に両側卵管結紮術、両側卵巣又は子宮の摘出術を実施した者、もしくは Essure 子宮鏡下避妊法を実施し、12 週間後の子宮卵管造影により卵管閉塞が確認された者) ii) 投与 24 ヵ月以上前から自然閉経 (無月経) の状態が続いており、卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone: FSH) 検査により閉経が確認された者 4) 妊娠可能な女性の場合、ホルモン剤以外の適切な避妊法を使用する者。すべての女性被験者について、スクリーニング時及び入院時の妊娠検査が陰性であることを確認する。適切な避妊法には、禁欲、男性パートナーの精管切除、子宮内避妊用具、バリア法、殺精子剤、及びこれらの併用を含むものとする。 5) 男性の場合、投与 90 日後までコンドームと殺精子剤の使用に同意、又は精管切除を実施し、投与 6 週間後まで精子提供しないことに同意した者 6) スクリーニング時から投与 4 週間後まで、血液、血漿、血小板、及びその他の血液成分を提供しないことに同意した者 7) 投与 10 日前から試験終了まで、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、ダイダイ、ザクロ、及びザクロジュースを摂取しないことに同意した者 8) 試験参加前に同意文書に署名した者

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略: 米国肝機能障害 PK 試験（2/4）

選択基準・除外基準（つづき）	9) 以下のすべてに該当する肝機能障害患者 • 慢性肝疾患の既往歴がある者、もしくはB型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）又はHCVの6ヵ月を超える慢性感染歴がある者 • Child-Pugh分類A（5又は6点）と評価された軽度肝機能障害患者、もしくはChild-Pugh分類B（7～9点）と評価された中等度肝機能障害患者 • 治験責任医師又は治験分担医師が肝機能障害によるものと判断した場合を除き、身体所見及び臨床検査値に医学的に重要な問題が認められない者 • 治験責任医師又は治験分担医師により、臨床的に安定していると判断された者 2. 除外基準 1) 試験の目的又は被験者の安全性に影響を及ぼす可能性がある、臨床的に重要な既往歴、身体所見、心電図、又は臨床検査値の異常が認められた者 2) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 3) 臨床的に重要な低血圧又は重度の起立性低血圧の既往歴がある者 4) 臨床的に重要な中枢神経系疾患の既往歴又は精神障害の既往歴がある者 5) 投与までの7日間以内に中枢神経抑制剤を併用した者 6) 投与までの2週間以内に、強力な有機アニオントランスポーター（organic anion transporter: OAT）1/OAT3（ジクロフェナク等）、有機カチオントランスポーター（organic cation transporter: OCT）2（キニジン等）、有機カチオン性薬物排出輸送体（multidrug and toxin extrusion: MATE）1/MATE2、UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase: UGT）阻害剤（ジドブジン等）、及びUGT誘導剤（フェノバルビタール等）を併用した者 7) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある手術歴（胃バイパス術等）又は内科的疾患がある者 8) 薬剤（ペニシリンを除く）に対する重度の副作用を有する者又はその既往歴がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、又はガバペンチンに対して過敏症の既往歴がある者 9) スクリーニング時又は投与2日前の入院時に、乱用薬物、コチニン、又はアルコール呼気検査が陽性であった者（医学的理由により乱用薬物が処方された場合を除く）。スクリーニング時から登録までの喫煙量をタバコ10本相当／日以内、入院期間中の投与6時間後までの喫煙量をタバコ5本相当／日以内に自制できない者 10) 投与2日前までの60日以内に血清クレアチニンの排泄に影響を及ぼすことが知られている薬剤（トリメトプリム又はシメチジン等）又は腎尿細管分泌阻害剤（プロベネシド等）を併用した者 11) コロンビア自殺評価スケール（Columbia-suicide severity rating scale: C-SSRS）の評価結果が陽性であった者 12) スクリーニング時及び入院時に、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式による糸球体濾過率の推定値（estimated glomerular filtration rate: eGFR）が70 mL/min未満の者 13) 治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要と判断された心電図異常を有する者又は既往歴が認められた者。スクリーニング時に、Fridericia法により補正したQT間隔（corrected QT interval using Fridericia's formula: QTcF）が、健康な被験者の場合450 ms以上の男性又は470 ms以上の女性、もしくは肝機能障害患者の場合500 msを超える者 14) 入院48時間前から入院期間中に、アルコール又はカフェイン含有飲料を摂取した者 15) アルコール摂取量が週に28単位を超える男性又は週に14単位を超える女性、もしくは過去2年以内に重大なアルコール依存症又は薬物／化学物質乱用の既往歴がある者 16) 投与までの21日以内に強力なチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）誘導剤又は阻害剤を併用した者。投与までの30日以内にセントジョーンズワート（ヒペリシン）を使用した者

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略: 米国肝機能障害 PK 試験（3/4）

選択基準・除外基準（つづき）	17) HAV IgM 又は HIV1/2 抗体が陽性の者。ただし、健康被験者の場合は HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の者も除外する。 18) 試験までの 3 ヵ月以内に 450 mL を超える失血（献血等）があった者 19) 現在他の治験薬又は治験用医療機器の試験に参加中、もしくは他の治験薬又は治験用医療機器の使用後、30 日又は半減期の 5 倍以上のいずれか長い期間が経過していない者。本試験の投与までの 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 20) 過去 5 年以内に、基底細胞癌を除く悪性腫瘍の既往歴がある者 21) 投与までの 4 週間以内に、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要と判断された疾患を発症した者 22) 妊娠可能な女性で、ホルモン剤以外の適切な避妊法を使用していない者、もしくは妊娠中又は授乳中の女性 23) 投与 3 ヵ月前から試験期間中に、経口、注射、又は皮下埋没型ホルモン剤による避妊法を使用した者 24) 先行のミロガバリンの治験に参加した者 25) 実施医療機関又は治験依頼者の被雇用者 26) 治験責任医師又は治験分担医師が本試験に参加すべきではないと判断した者 27) 本試験の被験者の家族 健康被験者の除外基準 28) スクリーニング時の身体所見、心電図、バイタルサイン、又は臨床検査で臨床的に重要な異常が認められた者 29) 臨床的に不安定で、コントロール不能な内科的疾患がある者 30) スクリーニング時及び投与 2 日前に、肝機能検査値（AST[GOT]、ALT[GPT]、ALP、及び総ビリルビン）が基準値上限を超えた者 31) 最大 2 g／日までのパラセタモール、便軟化剤、局所ヒドロコルチゾンクリームを除き、治験薬投与までの 14 日以内に処方薬又は市販薬の全身又は局所投与を受けた者、もしくはビタミン剤、栄養補助食品、又はハーブサプリメントを使用した者 肝機能障害患者の除外基準 32) 肝機能障害に伴うものを除き、臨床的に不安定でコントロール不能な内科的疾患がある者 33) HBV 感染もしくは過去 6 ヵ月以内の新規又は急性 HCV 感染が確認された者 34) 治験薬投与までの 14 日以内に新たに薬剤の投与を開始した者、又は使用中の薬剤の投与量を変更した者 35) 顕性脳症（ステージ 3 又は 4）の者 36) 最近の既往歴もしくは臨床症状又は臨床検査値の悪化等に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により肝機能の変動又は急激な低下が示唆された者
試験デザイン	非盲検、単回投与試験
被験者数	

	健康被験者群（軽度肝機能障害対照群）	軽度肝機能障害群	健康被験者群（中等度肝機能障害対照群）	中等度肝機能障害群	合計
投与被験者	8	8	8	8	32
完了被験者	8	8	8	8	32
中止被験者	0	0	0	0	0
解析対象被験者					
薬物動態	8	8	8	8	32
安全性	8	8	8	8	32

治験薬	ミロガバリン 7.5 mg 錠（ロット番号 D5565F1H14T02）

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略: 米国肝機能障害 PK 試験（4/4）

用法・用量 投与期間	ミロガバリン 15 mg を単回経口投与
評価項目	1)　薬物動態 i)　薬物動態の主要評価項目 ミロガバリン及び A204-4455 の Cmax 及び AUClast ii)　薬物動態の副次評価項目 ミロガバリン及び A204-4455 の Tmax、AUCinf、$T_{1/2}$、CL/F、及び Vz/F 2)　安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見、及び C-SSRS
評価スケジュール	表 2.7.6.9-2 参照
統計解析手法	ミロガバリンの薬物動態に及ぼす肝機能の影響を検討するため、自然対数変換したミロガバリン及び A204-4455 の AUClast、AUCinf、及び Cmax を、被験者群を固定効果とした混合効果分散分析モデルを用いて、被験者群間で比較した。各パラメータについて、幾何平均値の比（肝機能障害群／健康被験者群）の推定値及び 90% CI を算出した。Tmax の被験者群間の中央値の差は Hodges-Lehmann の推定値、差の 90% CI は Moses 法によりそれぞれ算出した。

表 2.7.6.9-2　評価スケジュール: 米国肝機能障害 PK 試験

時期	スクリーニング[a]	入院	1										2～3			早期中止又は退院[b]	事後検査[c]
Day	−21～−3	−2															
項目／時間			0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	9	12	24	36	48	72	
同意取得	X																
選択・除外基準	X	X															
被験者背景	X																
既往歴／前治療薬	X																
身体所見	X	X														X	X
身長、体重、BMI[d]	X	X	X[e]													X	
薬物及びアルコールスクリーニング	X	X															
HIV、HBs 抗原、HCV、及び HAV 検査	X																
妊娠検査[f]	X	X														X	
FSH 検査[g]	X																
血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査[h]	X	X														X	X
PT、INR	X	X														X	
12 誘導心電図[i]	X	X	X[e]		X											X	
バイタルサイン（血圧、脈拍数、口腔内体温、呼吸数）	X	X	X[e]										X[j]			X	X
治験薬投与[k]			X[l]														
薬物動態用検体			X[e]	X	X[m]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[n]	
薬理遺伝学用検体			X[e]														
C-SSRS	X															X	X
有害事象		←X→															
併用薬・併用療法	←X→																
入院		←X→															

a: 投与までの 21 日以内に実施した。　b: 最終採血後に退院した。早期中止時にも同様の手順を実施した。　c: 投与 7～14 日後に事後検査を実施した。
d: 身長及び BMI はスクリーニング時のみ測定した。　e: 投与前に実施した。
f: 女性のみ。血清妊娠検査はスクリーニング時、尿検査は各評価時点でそれぞれ実施した。　g: 自然閉経後の女性のみ。
h: 血液生化学検査用の検体は 10 時間の絶食後に採血した。　i: 仰臥位で 10 分間以上安静後に測定した。
j: 投与 24 時間後に呼吸数以外の、血圧、脈拍数、及び口腔内体温を測定した。
k: ミロガバリンは一晩（食事までの 10 時間）絶食後に投与した。水分摂取は、ミロガバリン投与時に使用する一定量を除き、投与前後の 1 時間制限した。
l: 投与 4 時間後まで絶食を継続した。　m: ミロガバリンの血漿タンパク結合の測定用として、投与 1 時間後に 4 mL の検体を追加採取した。
n: 退院手続きの実施前に薬物動態用検体を採取した。

9.1.1 被験者数の設定根拠

本試験の被験者数は、統計学的な考察に基づいて算出したものではない。本試験の被験者数は、軽度及び中等度肝機能障害患者の各 8 名、並びに各肝機能障害群に対応する健康被験者 8 名ずつの計 32 名とし、各被験者群の 8 名のうち 7 名が試験を完了すると想定した。設定した被験者数は、本試験の目的を達成するために十分と考えた。

9.1.2 用法・用量の設定根拠

肝機能障害患者を対象とした本試験ではミロガバリンの投与量を 15 mg とし、単回経口投与した。同時期に実施した第 III 相試験（欧米 FM P3_1 試験［5.3.5.4-1］、欧米 FM P3_2 試験［5.3.5.4-2］、及び欧米 FM P3_3 試験［5.3.5.4-3］）では、ミロガバリンの投与量を 15 mg 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与とした。また、米国薬物乱用可能性試験（ジアゼパム陽性対照）（5.3.4.1-3）では、本試験より高用量（45 mg）を 37 名の被験者に投与したときの忍容性は良好であった。さらに高用量（50 mg）を単回投与（米国 P1 単回投与試験［5.3.3.1-1］の 6 名の健康被験者及び米国 Thorough QTc 試験［5.3.4.1-1］の 54 名の健康被験者）したときの忍容性も概ね良好であった。ミロガバリンは主に腎排泄され、ほとんど代謝されないため、肝機能障害患者にミロガバリン 15 mg を単回経口投与しても安全性に問題はないと考えた。

9.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.9-3 に示す。

32 名の登録被験者のうち、多くは男性（68.75%）であった。年齢の平均値（SD）は 56.6（6.37）歳であり、1 名を除いて 40～65 歳の範囲内であった。人種は白人（71.9%）が多く、次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人（25.0%）であった。

表 2.7.6.9-3 被験者背景: 米国肝機能障害 PK 試験

項目（単位）		健康被験者群（軽度肝機能障害対照群）(n = 8)	軽度肝機能障害群 (n = 8)	健康被験者群（中等度肝機能障害対照群）(n = 8)	中等度肝機能障害群 (n = 8)	合計 (n = 32)
年齢（歳）	平均値（SD）	56.0 (6.65)	56.1 (8.71)	55.1 (5.69)	59.3 (4.03)	56.6 (6.37)
性別	男性	6 (75.0)	6 (75.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	22 (68.8)
	女性	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	10 (31.3)
身長（cm）	平均値（SD）	169.00 (7.156)	171.10 (8.983)	165.86 (7.963)	170.81 (9.396)	169.19 (8.278)
体重（kg）	平均値（SD）	80.59 (10.043)	78.48 (13.667)	79.16 (8.729)	85.31 (15.953)	80.88 (12.123)
BMI (kg/m^2)	平均値（SD）	28.19 (2.674)	26.96 (5.134)	28.75 (2.190)	29.20 (4.627)	28.28 (3.770)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	4 (50.0)	3 (37.5)	6 (75.0)	2 (25.0)	15 (46.9)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	4 (50.0)	5 (62.5)	2 (25.0)	6 (75.0)	17 (53.1)
人種	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (50.0)	1 (12.5)	0	3 (37.5)	8 (25.0)
	白人	3 (37.5)	7 (87.5)	8 (100.0)	5 (62.5)	23 (71.9)

平均値（SD）又は被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-5）Table 7.1

9.3 薬物動態の結果

9.3.1 ミロガバリンの薬物動態パラメータ

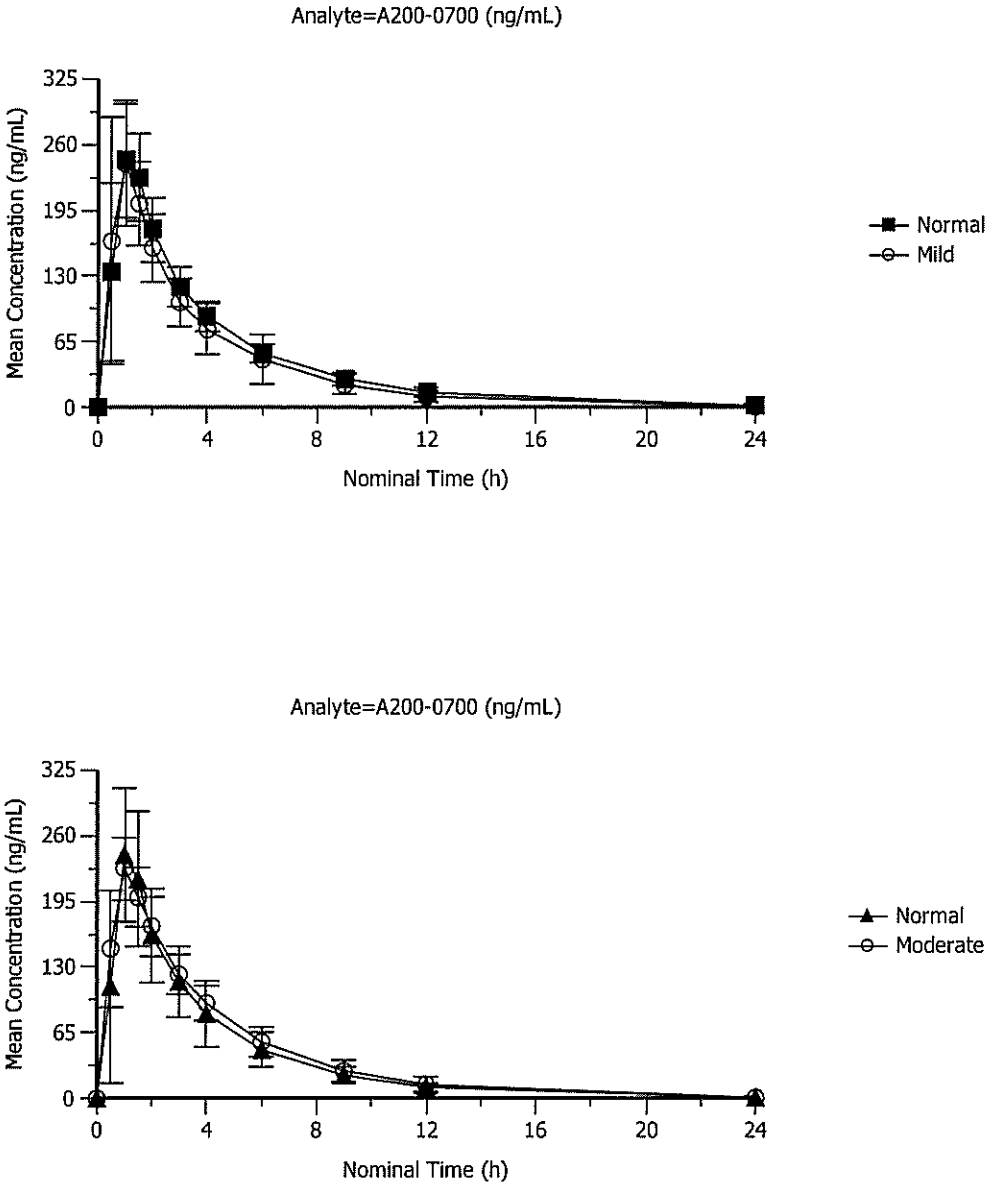
ミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.9-1 に、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-4 に示す。

ミロガバリンの平均血漿中濃度は、いずれの肝機能障害群でも対応する健康被験者群と同様であった。

いずれの被験者群でも Tmax の中央値は 1.00 時間であった。$T_{1/2}$ の算術平均値は、いずれの肝機能障害群でも対応する健康被験者群と同様であった。

軽度肝機能障害群では、Cmax の算術平均値は健康被験者群と同様であり、AUClast 及び AUCinf の算術平均値は健康被験者群と比較してわずかに低下した。一方、中等度肝機能障害群では、Cmax の算術平均値は健康被験者群と比較してわずかに低下し、AUClast 及び AUCinf の算術平均値は健康被験者群と比較してわずかに上昇した。

図 2.7.6.9-1 血漿中ミロガバリン濃度推移: 米国肝機能障害 PK 試験



平均値（SD）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-5）Figure 9.1、Figure 9.3

表 2.7.6.9-4 ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ: 米国肝機能障害 PK 試験

項目（単位）		健康被験者群（軽度肝機能障害対照群）（n = 8）	軽度肝機能障害群（n = 8）	健康被験者群（中等度肝機能障害対照群）（n = 8）	中等度肝機能障害群（n = 8）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	261（42.1）	274（63.8）	273（56.6）	228（31.1）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.00（1.00, 1.50）	1.00（0.50, 1.50）	1.00（0.50, 1.50）	1.00（1.00, 1.50）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	981（139）	866（169）	872（220）	940（170）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	998（137）	886（168）	891（212）	972（165）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	3.5（0.8）	3.2（0.7）	3.3（1.2）	2.9（0.7）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-5）Table 9.1、Table 9.6

9.3.2 ミロガバリンの薬物動態パラメータの群間比較

ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータの健康被験者群と肝機能障害群との比較のうち、Cmax、AUClast、及び AUCinf の結果を表 2.7.6.9-5 に、Tmax の結果を表 2.7.6.9-6 に示す。

軽度肝機能障害群では、Cmax の幾何平均値は健康被験者群と同様であったが、AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は健康被験者群と比較して約 12%低下した。一方、中等度肝機能障害群では、Cmax の幾何平均値は健康被験者群と比較して約 15%低下し、AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は健康被験者群と比較して約 9%～10%上昇した。健康被験者群に対する肝機能障害群の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何平均値の比の 90% CI はいずれも 1 を含み、肝機能障害患者と健康被験者でのミロガバリンの薬物動態に統計学的に有意な差は認められなかった。

Tmax も、いずれの肝機能障害群でも健康被験者群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.9-5 ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ（Cmax、AUClast、及び AUCinf）の健康被験者群と肝機能障害群との比較: 米国肝機能障害 PK 試験

項目（単位）	被験者群	幾何最小二乗平均値	健康被験者群に対する比（90% CI）
Cmax（ng/mL）	健康被験者群（軽度肝機能障害対照群）	257.9640	1.0372（0.8682, 1.2390）
	軽度肝機能障害群	267.5571	
	健康被験者群（中等度肝機能障害対照群）	266.6764	0.8491（0.7162, 1.0067）
	中等度肝機能障害群	226.4393	
AUClast（ng·h/mL）	健康被験者群（軽度肝機能障害対照群）	972.6480	0.8784（0.7670, 1.0059）
	軽度肝機能障害群	854.3300	
	健康被験者群（中等度肝機能障害対照群）	852.1508	1.0883（0.9126, 1.2978）
	中等度肝機能障害群	927.3669	
AUCinf（ng·h/mL）	健康被験者群（軽度肝機能障害対照群）	990.1121	0.8831（0.7740, 1.0074）
	軽度肝機能障害群	874.3315	
	健康被験者群（中等度肝機能障害対照群）	872.9963	1.0997（0.9315, 1.2983）
	中等度肝機能障害群	960.0566	

Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-5）Table 9.2、Table 9.7

表 2.7.6.9-6 ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ（Tmax）の健康被験者群と肝機能障害群との比較: 米国肝機能障害 PK 試験

項目（単位）	被験者群	中央値	Hodges-Lehmann 推定値（90% CI）
Tmax（h）	健康被験者群（軽度肝機能障害対照群）	1.00	0.00（−0.50, 0.00）
	軽度肝機能障害群	1.00	
	健康被験者群（中等度肝機能障害対照群）	1.00	0.00（0.00, 0.00）
	中等度肝機能障害群	1.00	

Source: 治験総括報告書（5.3.3.3-5）Table 14.4.19、Table 14.4.20

9.3.3 タンパク結合率

ミロガバリンの血漿タンパク結合率の平均値は、軽度肝機能障害群（25.9%）では、対応する健康被験者群（26.3%）と同様であった。中等度肝機能障害群（22.1%）では、対応する健康被験者群（25.7%）と比較してわずかに低下した。

9.4 安全性の結果

9.4.1 有害事象・副作用の分析

9.4.1.1 有害事象発現状況

9.4.1.1.1 有害事象発現率

有害事象発現率は、軽度肝機能障害群で 25.0%（2/8）であり、その他の被験者群では有害事象は認められなかった。発現した有害事象は傾眠（2名）のみであった。

9.4.1.1.2 **重症度別の有害事象発現率**

発現した傾眠はいずれも軽度であった。

9.4.1.2 **副作用発現状況**

9.4.1.2.1 **副作用発現率**

軽度肝機能障害群の2名に発現した傾眠はいずれも副作用と判定され、無処置で当日中に消失した。

9.4.1.3 **死亡**

死亡は認められなかった。

9.4.1.4 **重篤な有害事象**

重篤な有害事象は認められなかった。

9.4.1.5 **重要な有害事象**

中止に至った有害事象及び他の臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

9.4.2 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査の平均値は概ね基準値範囲内であり、投与後にベースラインからの変化はほとんど認められなかった。また、臨床的に有意な臨床検査値異常も認められなかった。

9.4.3 バイタルサイン

臨床的に有意なバイタルサインの変化は認められなかった。

9.4.4 心電図

臨床的に有意な心電図の変化は認められなかった。

9.4.5 身体所見

臨床的に有意な身体所見の変化は認められなかった。

9.4.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

自殺念慮及び自殺行為は認められなかった。

9.4.7 肝酵素異常

AST（GOT）又はALT（GPT）が基準値上限の3倍以上になった被験者が、軽度肝機能障

害群の1名及び中等度肝機能障害群の3名に認められた。AST（GOT）又はALT（GPT）が基準値上限の3倍以上、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍を超えた被験者は認められなかった。

9.5 結論

- 軽度及び中等度肝機能障害患者にミロガバリン15 mgを単回経口投与したとき、ミロガバリンの曝露量は健康被験者と同様であった。
- ミロガバリンの血漿タンパク結合率の平均値は、軽度肝機能障害患者では対応する健康被験者と同様であった。中等度肝機能障害患者では、対応する健康被験者と比較してわずかに低下した。
- 軽度及び中等度肝機能障害患者にミロガバリン15 mgを単回経口投与したときのミロガバリンの平均血漿中濃度は健康被験者と同様であり、軽度及び中等度肝機能障害患者へミロガバリンを投与する際に、投与量の変更は不要であることが示唆された。
- 軽度肝機能障害患者2名に傾眠の副作用が認められたが、いずれも軽度であり、無処置で当日中に消失した。
- 死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。
- 身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査値等に、ミロガバリン投与に関連した臨床的に有意な変化は認められなかった。
- 軽度及び中等度肝機能障害患者にミロガバリン15 mgを単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

10. DS-5565 第 I 相試験—A randomised, double-blind, drug-drug interaction study to assess the effect of DS-5565 on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety and tolerability of ethanol in healthy subjects —

……資料番号 5.3.3.4-1

10.1 試験方法

表 2.7.6.10-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略: オランダエタノール DDI 試験（1/3）

試験の目的	主要目的: 1) エタノールの血漿中薬物動態に及ぼすミロガバリンの影響を検討する。 2) ミロガバリンとエタノールを併用投与したときの安全性及び忍容性を、有害事象プロファイルに基づき評価する。 副次目的: 1) エタノールの薬力学作用に及ぼすミロガバリンの影響を検討する。 2) ミロガバリンの薬力学作用に及ぼすエタノールの影響を検討する。 3) ミロガバリンの血漿中薬物動態に及ぼすエタノールの影響を検討する。 4) ミロガバリンとエタノールを併用投与したときの安全性及び忍容性を、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及びコロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）に基づき評価する。 探索的目的: • 健康被験者でのミロガバリンの代謝物の薬物動態を検討する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上 55 歳以下の健康な男女 2) 女性の場合、スクリーニング時及び各投与期の投与開始前日の血清妊娠検査が陰性の者 妊娠可能な女性の場合、試験期間中及び試験終了 90 日後まで、医学的に信頼できる手段（経口避妊薬、長期作用型皮下埋め込み式避妊具、バリア法、パートナーが精管切除を受けている、禁欲等）の使用に同意した者 3) 体格指数（body mass index: BMI）が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 4) スクリーニング時及び各投与期の投与開始前日の乱用薬物に対する尿検査が陰性の者 5) 各投与期の投与開始前日のアルコール検査が陰性の者 6) アルコール摂取が適量である者（アルコール摂取が週に 7～21 単位の男性又は週に 5～14 単位の女性） 7) 登録前に、既往歴、身体所見、臨床検査、及び 12 誘導心電図の結果に基づき、臨床的に重要な異常がなく健康と判断された者 8) 説明文書・同意文書を読み、治験責任医師、治験分担医師、又はその代理人と試験内容について話し合う機会を得た後に、文書により試験参加に同意した者

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略: オランダエタノール DDI 試験（2/3）

選択基準・除外基準（つづき）	2. 除外基準 1) スクリーニング時の既往歴、身体所見、心電図、及び臨床検査の結果から、本試験の目的を妨げる又は被験者の安全性に影響を及ぼす可能性のある臨床的に重要な異常が認められた者 2) 被験者の試験参加に影響を及ぼす可能性もしくは不要な危険性を引き起こす可能性のある急性又は慢性の疾患を有する者、もしくはその既往歴がある者 3) 内分泌疾患、甲状腺疾患、肝疾患、呼吸器疾患、腎機能障害、糖尿病、又は冠動脈性心疾患を有する者、もしくは精神疾患の既往歴がある者 4) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 5) 振戦又はその他の神経疾患の既往歴がある者 6) C-SSRS の回答内容に基づき、自殺傾向又は自殺企図の既往歴が認められた者 7) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある手術歴（胃バイパス術等）又は医学的状態を有する者 8) 薬剤（ペニシリンは除く）に対し重度の副作用を発現している者又はその既往歴がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、又はガバペンチンに対し過敏症の既往歴がある者 9) ヘモグロビン値が 8.1 mmol/L 未満の男性又は 7.3 mmol/L 未満の女性 10) 1 日に 10 本を超えるタバコかそれに相当する量の喫煙をしている者、及び喫煙者である場合、本試験の入院期間中、禁煙できない者 11) 最大 3 g／日までのパラセタモール及び最大 1.5 g／日までのアスピリンを除き、投与開始までの 2 週間以内にビタミン剤と漢方薬を含む処方薬又は市販薬を使用した者 12) 投与開始までの 21 日以内に、強力なチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）誘導剤又は阻害剤であることが知られている薬剤を使用した者 13) 投与開始 7 日前から入院期間中に、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、ザボン、又はダイダイを摂取した者 14) B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）1 又は HIV 2 抗体検査が陽性の者 15) 過去 3 ヵ月以内に献血等で 450 mL を超える失血があった者 16) 投与開始までの 3 ヵ月以内に他の治験薬／医療機器の試験に参加した者
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 群 4 期クロスオーバー試験
被験者数	投与被験者: 16 名（各投与順序で 4 名） 完了被験者: 15 名 中止被験者: 1 名* 解析対象被験者 薬物動態: 15 名 薬力学　: 16 名 安全性　: 16 名 *: 1 名が被験者からの申し出により、第 1 期（プラセボ）のみ投与した後に試験を中止した。
治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 3314V11002） ミロガバリンプラセボ錠（ロット番号 3310V11002） 20% w/v エタノール（96%エタノールをオレンジジュースで希釈） エタノールプラセボ（オレンジジュース）

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略: オランダエタノール DDI 試験（3/3）

用法・用量 投与期間	ミロガバリン 10 mg 又はミロガバリンプラセボを、投与 1 日目に朝夕 2 回、投与 2 日目に朝 1 回の計 3 回経口投与した。朝は空腹時に投与し、投与 1.5 時間後に軽朝食を摂取した。3 回目の投与 30 分後にエタノール又はエタノールプラセボ（男性 240 mL、女性 200 mL）を単回経口投与した。 治験薬の組み合わせと 1 回投与量は以下の A、B、C、又は D とし、被験者を下表に示す 4 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与期の間には、7 日間以上の休薬期間を設けた。 A（プラセボ投与）　：ミロガバリンプラセボ及びエタノールプラセボ B（ミロガバリン単独投与）：ミロガバリン 10 mg 及びエタノールプラセボ C（エタノール単独投与）　：ミロガバリンプラセボ及び 20% w/v エタノール D（併用投与）　：ミロガバリン 10 mg 及び 20% w/v エタノール

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期	被験者数
1	A	D	B	C	4
2	B	A	C	D	4
3	C	B	D	A	4
4	D	C	A	B	4

評価項目	1)　薬物動態 ミロガバリン及びエタノールの薬物動態パラメータ 2)　薬力学 Body sway、数字符号置換検査（digit symbol substitution test: DSST）、簡易運動失調評価尺度（brief ataxia rating scale: BARS）、vertigo symptom scale-short form（VSS-SF）、自己評価による気分（冷静性及び満足感）及び覚醒度に関する Bond and Lader 視覚的アナログ尺度（visual analog scale: VAS） 3)　安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見、及び C-SSRS
評価スケジュール	表 2.7.6.10-2 参照
統計解析手法	主要評価項目（エタノールの AUClast 及び Cmax）の自然対数変換値について、投与方法、投与順序、投与期、及び投与順序内でネストした被験者を固定効果とした分散分析を行った。ミロガバリン単独投与時に対するミロガバリンとエタノール併用投与時の比の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内にあるとき、ミロガバリンがエタノールの薬物動態に及ぼす影響はないと判断した。副次評価項目として、エタノールがミロガバリンの薬物動態に及ぼす影響を同様に評価した。ベースラインを共変量、投与方法、投与順序、投与期、及び測定時点を固定効果とした反復測定共分散分析により、薬力学パラメータのベースラインからの変化量を評価した。

表 2.7.6.10-2　評価スケジュール: オランダエタノール DDI 試験

時期	スクリーニング[a]	第 1 期～第 4 期				退院	事後検査
項目／Day	−21 以降	−1	1	2	3	第 4 期 Day 3	退院 7～14 日後
同意取得	X						
入院[b]		X					
退院					X		
選択・除外基準	X	X[c]					
無作為化			X[c]				
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X[d]	X
被験者背景	X						
既往歴／手術歴	X						
FSH[e]	X						
HIV／B 型・C 型肝炎	X						
身体所見	X	X				X[d]	X
身長	X						
体重	X	X				X[d]	
薬物スクリーニング	X	X					
アルコールスクリーニング		X					
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査[f]	X	X		X	X		X
バイタルサイン（呼吸機能等）[g]	X	X	X	X	X	X[d]	X
12 誘導心電図[h]	X	X	X	X	X		X
妊娠検査	X	X					X
有害事象	X	X	X	X	X	X[d]	X
C-SSRS[i]	X						X
Bond and Lader VAS[j]			X	X	X		
VSS-SF[k]			X	X	X		
ミロガバリン又はミロガバリンプラセボ投与[l]			X	X			
エタノール又はエタノールプラセボ投与[m]				X			
ミロガバリン薬物動態用採血[n]			X	X	X		
エタノール薬物動態用採血[o]				X	X		
Body sway[p]			X	X	X		
DSST[q]		X	X	X	X		
BARS[r]			X	X	X		
薬理遺伝学用検体			X[s]				

a: 投与開始 21 日前（Day −21）からスクリーニング期間とした。
b: 各投与期の投与開始前日（Day −1）午後に入院し、各投与期の間に少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた。
c: 第 1 期のみ実施した。
d: 又は早期中止時
e: 自然閉経の報告があった女性のみを対象とした。
f: スクリーニング時、Day −1、投与 2 日目（Day 2）のミロガバリン投与前、投与終了翌日（Day 3: Day 2 のミロガバリン投与 24 時間後）、及び事後検査時に実施した。
g: バイタルサインをスクリーニング時、Day −1、Day 1 及び Day 2（投与までの 2 時間以内、投与 2、6、及び 12 時間後）、Day 3（Day 2 の投与 24 時間後）、並びに事後検査時に測定した。呼吸機能（呼吸数及び血液酸素飽和度）はスクリーニング時、Day 1 及び Day 2（投与までの 2 時間以内及び投与 2 時間後）、並びに退院時に測定した。
h: スクリーニング時、Day −1、Day 1 及び Day 2（朝のミロガバリン投与までの 2 時間以内、投与 0.5、1.5、及び 24 時間後）に、約 2 分間隔で 3 回測定した。
i: C-SSRS 質問票による評価をスクリーニング時及び事後検査時に実施した。
j: Bond and Lader VAS を Day 1 の朝のミロガバリン投与前、Day 2 の朝のミロガバリン投与前、投与 1、2、3、4、及び 6 時間後、並びに Day 3（Day 2 のミロガバリン投与 24 時間後）に実施した。
k: VSS-SF を Day 1 の朝のミロガバリン投与前、Day 2 の朝のミロガバリン投与前、投与 1、2、3、4、及び 6 時間後、並びに Day 3（Day 2 のミロガバリン投与 24 時間後）に実施した。
l: ミロガバリン又はミロガバリンプラセボを Day 1 の朝夕と Day 2 の朝に投与した。朝の投与は空腹状態（軽食摂取の 1.5 時間前）で行った。

m: Day 2 の朝のミロガバリン又はミロガバリンプラセボ投与 30 分後、エタノール又はエタノールプラセボを投与した。
n: 薬物動態用の採血を Day 1 の朝のミロガバリン投与前、Day 2 の朝のミロガバリン投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、及び 12 時間後、並びに Day 3（Day 2 の投与 24 時間後）に実施した。
o: 薬物動態用の採血を Day 2 のエタノール投与前、投与 5、15、30、及び 45 分後、1、1.5、2、3、4、5、6、及び 8 時間後、並びに Day 3（Day 2 の投与 24 時間後）（ミロガバリン投与 30、35、及び 45 分後、1、1.25、1.5、2、2.5、3.5、4.5、5.5、6.5、及び 8.5 時間後、並びに Day 3［Day 2 のミロガバリン投与 24.5 時間後］）に実施した。
p: Body sway の評価を Day 1 の朝のミロガバリン投与前、Day 2 の朝のミロガバリン投与前、投与 1、2、3、4、及び 6 時間後、並びに Day 3（Day 2 の投与 24 時間後）に実施した。
q: DSST の評価を第 1 期の Day −1（トレーニングのため）、Day 1 の朝のミロガバリン投与前、Day 2 の朝のミロガバリン投与前、投与 1、2、3、4、及び 6 時間後、並びに Day 3（Day 2 の投与 24 時間後）に実施した。
r: BARS の評価を Day 1 の朝のミロガバリン投与前、Day 2 の朝のミロガバリン投与前、投与 1、2、4、及び 6 時間後、並びに Day 3（Day 2 の投与 24 時間後）に実施した。
s: 同意を得た被験者でのみ実施した。

10.1.1 被験者数の設定根拠

当該実施医療機関で実施された先行試験では、エタノールの AUClast 及び Cmax の被験者内変動係数は、それぞれ 10%及び 14%であった。本試験での AUClast 及び Cmax の被験者内変動係数をそれぞれ 13%及び 15%、単独投与時と併用投与時の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）を 1.0 と仮定した。このとき、90%以上の検出力で幾何平均値の比の 90% CI が 0.80～1.25 に含まれ、統計学的に有意な相互作用がないと結論づけられる評価可能被験者数は 12 名（各投与順序で 3 名）と算出された。さらに、脱落を考慮して、16 名（各投与順序で 4 名）の被験者を登録することとした。これまで実施された先行試験の結果から、ミロガバリンの AUCtau 及び Cmax の被験者内変動係数は、エタノールに比べ小さいと仮定した。

10.1.2 用法・用量の設定根拠

先行試験の結果、ミロガバリン 15 mg を 1 日 2 回、7～14 日間投与したときの忍容性は良好であり、安全性に問題は認められなかった。第 II 相試験（米国 DPNP P2 試験［5.3.5.1-4］）では高用量として、10 mg の 1 日 2 回投与及び 15 mg の 1 日 2 回投与（15 mg の 1 日 1 回 7 日間投与後、15 mg の 1 日 2 回投与に増量）で評価する予定である。

ミロガバリンの定常状態での最大可能投与量は 15 mg 1 日 2 回（30 mg／日）と想定されるが、投与量漸増により中枢神経系の副作用が抑制されると考えられたため、米国 DPNP P2 試験では最大開始投与量を 10 mg 1 日 2 回（20 mg／日）とした。これを踏まえ、本試験では投与量を 10 mg 1 日 2 回と設定した。また、3 回目投与後に中枢神経系副作用の発現率がピークになると想定し、投与回数を 12 時間間隔で 3 回とした。

エタノールは薬物相互作用試験で一般的に用いられる投与量（男性で 48 g、女性で 40 g、アルコール約 3 単位に相当）とし、エタノールの薬物動態のばらつきを最小限に抑えるため、空腹状態で投与した。

10.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.10-3 に示す。

被験者の性別の内訳は女性 12 名（75%）、男性 4 名（25%）であった。人種の内訳は白人が 12 名と多く、アジア人が 2 名、その他が 2 名であった。被験者の年齢の平均値は 32.5 歳、

BMI の平均値は 24.4 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.10-3　被験者背景: オランダエタノール DDI 試験

項目（単位）		全被験者 (n = 16)
年齢（歳）	平均値（SD）	32.5（11.10）
性別	男性	4（25.0）
	女性	12（75.0）
身長（cm）	平均値（SD）	171.2（11.09）
体重（kg）	平均値（SD）	71.8（12.743）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	24.43（2.827）
人種	白人	12（75.0）
	アジア人	2（12.5）
	その他	2（12.5）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 15.1.3.

10.3 薬物動態の結果

10.3.1 エタノールの薬物動態

エタノール単独投与時及びミロガバリンとの併用投与時のエタノールの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-1 に示す。また、エタノールの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-4 に、単独投与時と併用投与時のエタノールの薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.10-5 に示す。

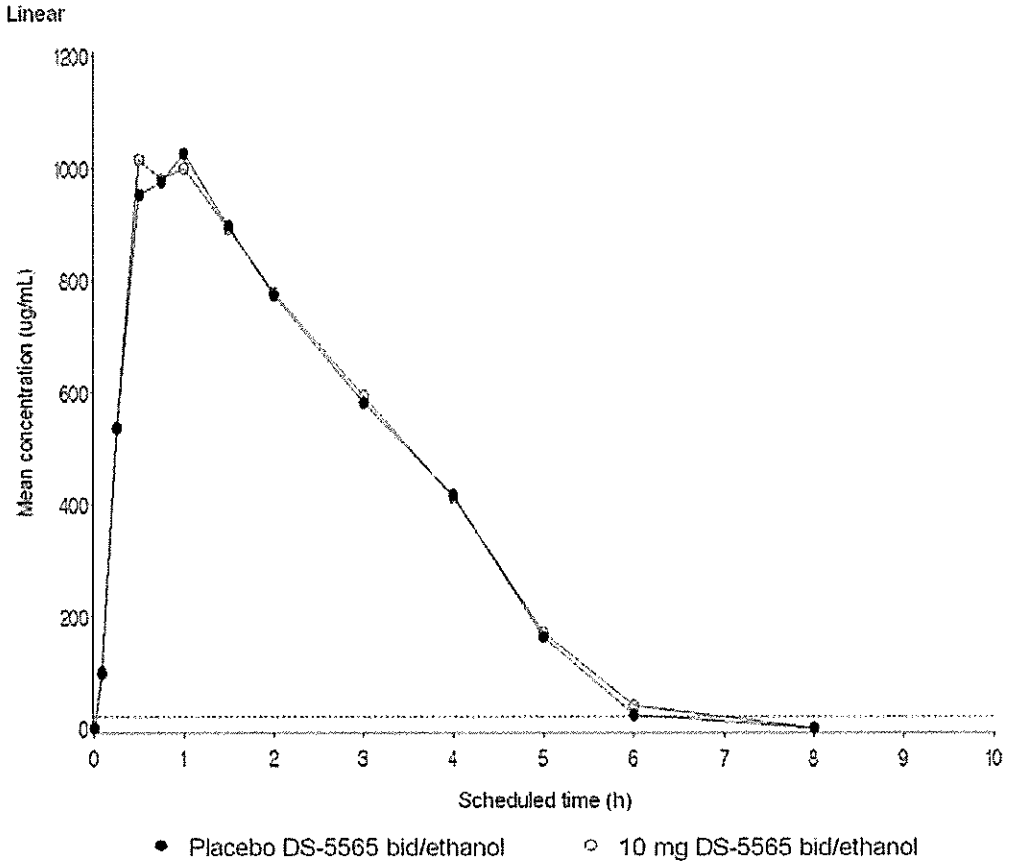
エタノール（20% w/v 男性 240 mL、女性 200 mL）を単回投与したとき、エタノールは速やかに吸収され、Tmax の中央値及び $T_{1/2}$ の算術平均値に、単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。

AUClast 及び Cmax に単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められず、幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。

CL/F 及び Vz/F の算術平均値に単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。

幾何変動係数に基づき評価したエタノールの薬物動態パラメータの被験者間変動は、概ね軽度又は中等度であり、投与方法間で大きな違いは認められなかった。

図 2.7.6.10-1　血漿中エタノール濃度推移 [a]: オランダエタノール DDI 試験



a: ミロガバリン又はミロガバリンプラセボ投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Figure 9-1

表 2.7.6.10-4　エタノールの血漿中薬物動態パラメータ [a]: オランダエタノール DDI 試験

項目（単位）		エタノール (n = 15)	ミロガバリン＋エタノール (n = 15)
AUCinf（μg·h/mL）	算術平均値（SD）	3294（480）	3327（629）
AUClast（μg·h/mL）	算術平均値（SD）	3155（483）	3199（596）
Cmax（μg/mL）	算術平均値（SD）	1082（165）	1130（209）
Tmax（h）	中央値（最小値，最大値）	1.00（0.50, 1.50）	0.75（0.50, 1.00）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	0.791（0.258）	0.797（0.173）
CL/F（mL/min）	算術平均値（SD）	218（42.8）	220（57.7）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	15.0（5.53）	14.9（3.88）

a: ミロガバリン又はミロガバリンプラセボ投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 15.4.1.5

表 2.7.6.10-5　単独投与時と併用投与時のエタノールの薬物動態パラメータの比較
：オランダエタノール DDI 試験

項目（単位）	投与方法	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [a]	比の 90% CI
AUCinf（μg·h/mL）	ミロガバリン＋エタノール	3236.14	1.00	0.95, 1.05
	エタノール	3247.01		
AUClast（μg·h/mL）	ミロガバリン＋エタノール	3114.07	1.00	0.95, 1.06
	エタノール	3105.50		
Cmax（μg/mL）	ミロガバリン＋エタノール	1103.82	1.03	0.97, 1.10
	エタノール	1069.61		

a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 9.2

10.3.2　ミロガバリンの薬物動態

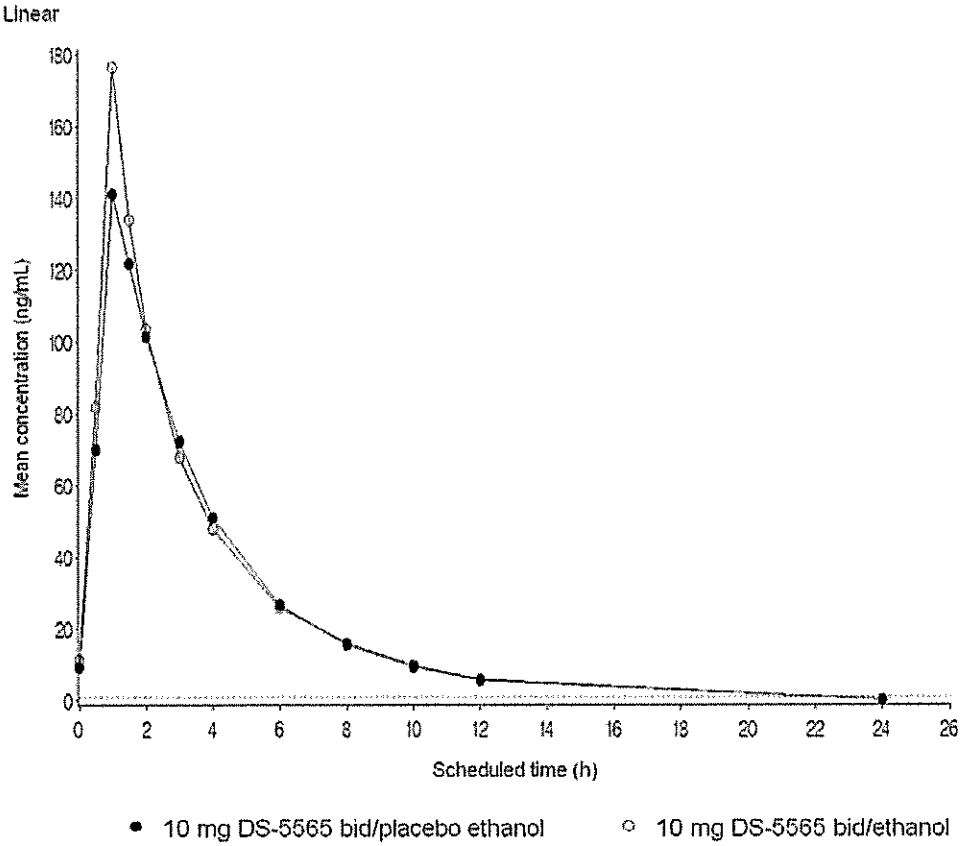
ミロガバリン単独投与時及びエタノールとの併用投与時のミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-2 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-6 に、単独投与時と併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.10-7 に示す。

ミロガバリンの血漿中濃度は、投与 2 日目（12 時間間隔でミロガバリン 10 mg を 3 回経口投与し、3 回目投与の 30 分後にエタノール又はエタノールプラセボを経口投与）に測定した。

ミロガバリンを投与したとき、ミロガバリンは速やかに吸収され、Tmax の中央値に単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。

分散分析の結果、単独投与時と併用投与時の AUCtau に統計学的有意差は認められず、幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。Cmax の幾何平均値は単独投与時と比較して併用投与時に 20%上昇し、幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI 上限が 1.25 を超え、下限が 1.00 を超えたことから、統計学的に有意であることが示された。

図 2.7.6.10-2　血漿中ミロガバリン濃度推移[a]: オランダエタノール DDI 試験



a: ミロガバリン投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Figure 9-2

表 2.7.6.10-6　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ[a]: オランダエタノール DDI 試験

項目（単位）		ミロガバリン (n = 13)	ミロガバリン＋エタノール (n = 13)
AUCtau（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	507（58.7）	531（99.2）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	146（20.8）	178（38.5）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.00（0.433, 2.00）	1.00（1.00, 1.50）

a: ミロガバリン投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 15.4.1.6

表 2.7.6.10-7　単独投与時と併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータの比較
: オランダエタノール DDI 試験

項目（単位）	投与方法	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比[a]	比の 90% CI
AUCtau (ng·h/mL)	ミロガバリン＋エタノール ミロガバリン	518.65 503.85	1.03	0.98, 1.08
Cmax (ng/mL)	ミロガバリン＋エタノール ミロガバリン	172.48 143.97	1.20	1.12, 1.28

a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 9.4

10.4 薬力学の結果

10.4.1 Body Sway

Neurocom 社製 Basic Balance Master を用いて body sway（スコアが上昇するほど平衡機能が低い）を測定し、平衡機能を評価した。

プラセボ投与時と比較して、ミロガバリン単独投与時での body sway スコアのベースラインからの変化に違いはなく、ミロガバリンの body sway に対する影響は認められなかった。一方、ミロガバリン単独投与時又はプラセボ投与時と比較して、エタノール単独投与時又は併用投与時では、body sway スコアのベースラインからの上昇が認められた。

ミロガバリン単独投与時と比較して、併用投与時では、投与 1～4 時間後まで統計学的に有意な body sway スコアの上昇が認められた。プラセボ投与時と比較して、エタノール単独投与時では、投与 1 時間後に統計学的に有意な上昇が認められた。エタノール単独投与時と比較して、併用投与時では、投与 3 時間後に統計学的に有意な上昇が認められた。

10.4.2 Digit Symbol Substitution Test

注意に関連する客観的神経心理検査である DSST（スコアが低下するほど注意力が低い）を実施し、90 秒間の検査時間での正解数の合計を評価した。

プラセボ投与時と比較して、ミロガバリン単独投与時の DSST スコアに違いはなく、ミロガバリンの DSST に対する影響は認められなかった。一方、ミロガバリン単独投与時又はプラセボ投与時と比較して、併用投与時又はエタノール単独投与時では、DSST スコアのベースラインからの低下が認められた。

併用投与時又はエタノール単独投与時の DSST スコアの低下は、投与 1 時間後から認められた。ミロガバリン単独投与時と比較して、併用投与時では投与 1～4 時間後まで統計学的に有意な DSST スコアの低下が認められた。プラセボ投与時と比較して、エタノール単独投与時では、投与 1 時間後に統計学的に有意な低下が認められた。エタノール単独投与時と比較して、併用投与時では、投与 3 時間後に統計学的に有意な低下が認められた。

10.4.3 Brief Ataxia Rating Scale

簡易運動失調評価尺度である BARS（スコア［0～30］が上昇するほど症状が重い）を用いて運動失調に対する影響を評価した。

BARS スコアは多くの被験者ではすべての評価時点で正常（0）であった。BARS スコアが 0 を超えた被験者は 4 名（BARS スコアはいずれも 1）であったが、4 名すべての被験者はミロガバリン又はミロガバリンプラセボ投与後にエタノールが投与されていた。

10.4.4 Vertigo Symptom Scale

めまい症状の程度を評価する簡易質問票である VSS-SF（スコアが上昇するほど症状が重い）を用いて、めまいに対する影響を評価した。

ミロガバリン単独投与時とプラセボ投与時で VSS-SF スコアのベースラインからの変化量

に大きな違いはなく、ミロガバリンの VSS-SF スコアに対する影響は認められなかった。一方、ミロガバリン単独投与時及びプラセボ投与時と比較して、併用投与時及びエタノール単独投与時では、VSS-SF の合計スコア及び VSS-SF サブスコアのベースラインからの上昇が認められた。

ミロガバリン単独投与時と比較して、併用投与時では投与 2～3 時間後まで統計学的に有意な VSS-SF スコアの上昇が認められた。プラセボ投与時と比較して、エタノール単独投与時で統計学的に有意な上昇は認められなかった。エタノール単独投与時と比較して、併用投与時で統計学的有意差は認められなかった。

10.4.5 Bond and Lader Visual Analog Scale

気分や覚醒に関する 16 の質問票である Bond and Lader VAS（値が低下するほど、冷静性、満足感、又は覚醒度が低い）を用いて、自己評価により冷静性、満足感、及び覚醒度に対する影響を評価した。

プラセボ投与時と比較して、ミロガバリン単独投与時、エタノール単独投与時、及び併用投与時の覚醒度の平均値は低下したが、全体的に統計学的有意差は認められなかった。冷静性及び満足感に、投与方法間で大きな違いは認められなかった。

10.5 安全性の結果

10.5.1 有害事象・副作用の分析

10.5.1.1 有害事象発現状況

10.5.1.1.1 有害事象発現率

有害事象の発現状況を表 2.7.6.10-8 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ投与時で 81.3%（13/16）、ミロガバリン単独投与時で 60.0%（9/15）、エタノール単独投与時で 66.7%（10/15）、併用投与時で 80.0%（12/15）であり、投与方法間で大きな違いは認められなかった。

全体で最も発現率が高かった有害事象は、頭痛であり、併用投与時で 53.3%と最も高かった。浮動性めまいの発現率は、ミロガバリン単独投与時で 20.0%、併用投与時で 26.7%、プラセボ投与時で 6.3%、傾眠の発現率は、ミロガバリン単独投与時で 13.3%、併用投与時で 20.0%、プラセボ投与時で 6.3%であり、いずれの事象の発現率も、プラセボ投与時と比較して、ミロガバリン単独投与時及び併用投与時で高かった。

悪心及び嘔吐の発現率は、他の投与方法と比較して、併用投与時でわずかに高かった。

その他の発現率の高かった有害事象は、プラセボ投与時を含め、投与方法間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.10-8　有害事象の発現状況: オランダエタノール DDI 試験（1/2）

対象集団		プラセボ	ミロガバリン	エタノール	ミロガバリン＋エタノール	合計
評価被験者数		16	15	15	15	16
発現被験者数（%）		13（81.3）	9（60.0）	10（66.7）	12（80.0）	15（93.8）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
神経系障害	頭痛	5（31.3）	5（33.3）	5（33.3）	8（53.3）	10（62.5）
	浮動性めまい	1（6.3）	3（20.0）	4（26.7）	4（26.7）	6（37.5）
	傾眠	1（6.3）	2（13.3）	1（6.7）	3（20.0）	6（37.5）
	注意力障害	1（6.3）	0	0	0	1（6.3）
	失神寸前の状態	0	1（6.7）	0	0	1（6.3）
胃腸障害	悪心	2（12.5）	0	2（13.3）	4（26.7）	5（31.3）
	嘔吐	1（6.3）	0	2（13.3）	3（20.0）	3（18.8）
	下痢	1（6.3）	0	1（6.7）	0	2（12.5）
	消化不良	0	0	1（6.7）	1（6.7）	2（12.5）
	腹部膨満	0	0	0	1（6.7）	1（6.3）
	鼓腸	0	0	0	1（6.7）	1（6.3）
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	2（12.5）	0	1（6.7）	0	3（18.8）
	皮膚刺激	2（12.5）	1（6.7）	0	0	2（12.5）
	ざ瘡	0	1（6.7）	0	0	1（6.3）
	湿疹	1（6.3）	0	0	0	1（6.3）
	そう痒症	0	0	1（6.7）	0	1（6.3）
	皮膚灼熱感	1（6.3）	0	0	0	1（6.3）
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	0	2（13.3）	1（6.7）	2（13.3）	4（25.0）
	カテーテル留置部位疼痛	0	0	1（6.7）	0	1（6.3）
	カテーテル留置部位関連反応	0	0	1（6.7）	0	1（6.3）
感染症および寄生虫症	鼻炎	1（6.3）	0	2（13.3）	1（6.7）	4（25.0）
	膀胱炎	0	0	0	1（6.7）	1（6.3）
	口腔ヘルペス	0	1（6.7）	0	0	1（6.3）

MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 15.3.1.2

表 2.7.6.10-8　有害事象の発現状況: オランダエタノール DDI 試験（2/2）

対象集団		プラセボ	ミロガバリン	エタノール	ミロガバリン＋エタノール	合計
評価被験者数		16	15	15	15	16
発現被験者数（%）		13（81.3）	9（60.0）	10（66.7）	12（80.0）	15（93.8）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
精神障害	情動障害	2（12.5）	0	1（6.7）	1（6.7）	4（25.0）
	激越	0	0	0	1（6.7）	1（6.3）
	神経過敏	1（6.3）	0	0	0	1（6.3）
眼障害	眼充血	1（6.3）	0	1（6.7）	0	2（12.5）
	眼瞼浮腫	0	0	1（6.7）	0	1（6.3）
	霧視	0	0	0	1（6.7）	1（6.3）
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	2（12.5）	0	0	0	2（12.5）
	肩径部痛	1（6.3）	0	0	0	1（6.3）
	筋肉痛	0	1（6.7）	0	0	1（6.3）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	0	1（6.7）	1（6.7）	1（6.7）	1（6.3）
	咳嗽	0	1（6.7）	0	0	1（6.3）
代謝および栄養障害	多飲症	0	1（6.7）	1（6.7）	0	2（12.5）
耳および迷路障害	耳垢栓塞	1（6.3）	0	0	0	1（6.3）
傷害、中毒および処置合併症	節足動物咬傷	0	0	1（6.7）	0	1（6.3）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	結膜の良性新生物	0	0	0	1（6.7）	1（6.3）
血管障害	血腫	1（6.3）	0	0	0	1（6.3）

MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 15.3.1.2

10.5.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

重症度別の有害事象の発現率は、軽度が 75.0%（12/16）、中等度が 18.8%（3/16）であり、重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象の内訳は、悪心、浮動性めまい、頭痛、嘔吐、及び消化不良であった。

10.5.1.2　副作用発現状況

10.5.1.2.1　副作用発現率

副作用の発現状況を表 2.7.6.10-9 に示す。

副作用の発現率は、プラセボ投与時で 31.3%(6/16)、ミロガバリン単独投与時で 46.7%(7/15)、エタノール単独投与時で 40.0%（6/15）、併用投与時で 66.7%（10/15）であり、ミロガバリン単独投与時及びエタノール単独投与時と比較して、併用投与時でわずかに高かった。

全体で発現率が高かった副作用は、頭痛、浮動性めまい、及び傾眠であった。頭痛の発現率はミロガバリン単独投与時で 33.3%、併用投与時で 46.7%、浮動性めまいの発現率はミロガバリン単独投与時で 20.0%、併用投与時で 26.7%、傾眠の発現率はミロガバリン単独投与時で 13.3%、併用投与時で 20.0%であり、いずれもミロガバリン単独投与時と比較して併用投与時で高かった。

悪心及び嘔吐の発現率は、エタノール単独投与時及び併用投与時で高かった。

神経系障害及び胃腸障害の副作用の発現率は、ミロガバリン単独投与時又はエタノール単独投与時と比較して、併用投与時で高かった。

表 2.7.6.10-9　副作用の発現状況: オランダエタノール DDI 試験

対象集団		プラセボ	ミロガバリン	エタノール	ミロガバリン＋エタノール	合計
評価被験者数		16	15	15	15	16
発現被験者数（%）		5（31.3）	7（46.7）	6（40.0）	10（66.7）	12（75.0）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
神経系障害	頭痛	4（25.0）	5（33.3）	5（33.3）	7（46.7）	10（62.5）
	浮動性めまい	1（6.3）	3（20.0）	4（26.7）	4（26.7）	6（37.5）
	傾眠	1（6.3）	2（13.3）	1（6.7）	3（20.0）	6（37.5）
	注意力障害	1（6.3）	0	0	0	1（6.3）
胃腸障害	悪心	1（6.3）	0	2（13.3）	4（26.7）	4（25.0）
	嘔吐	1（6.3）	0	2（13.3）	3（20.0）	3（18.8）
精神障害	情動障害	0	0	0	1（6.7）	1（6.3）
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	0	0	1（6.7）	2（13.3）	3（18.8）
眼障害	霧視	0	0	0	1（6.7）	1（6.3）

MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-1）Table 15.3.1.4

10.5.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

10.5.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

10.5.1.5　重要な有害事象

中止に至った有害事象及び他の臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

10.5.2 臨床検査値

臨床検査値の平均値及び個々の値に治験薬投与に関連した明らかな変化は認められなかった。いくつかの臨床検査項目が基準値範囲外となったが、いずれも一過性の変化であり、臨床的に有意な所見は認められなかった。

10.5.3 バイタルサイン

バイタルサインの平均値及び個々の値に治験薬投与に関連した明らかな変化は認められなかった。数名の被験者で血圧及び脈拍数の一過性の変化が認められたが、臨床的に有意な変化ではなかった。

10.5.4 心電図

心電図パラメータの平均値及び個々の値に治験薬投与に関連した明らかな変化は認められなかった。いずれの被験者でも、QTcB 及び QTcF は 480 ms 未満であり、ベースラインからの変化量は 30 ms 未満であった。

10.5.5 身体所見

臨床的に有意な身体所見は認められなかった。

10.5.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale

自殺念慮及び自殺行為の評価尺度である C-SSRS を用いて、自殺傾向を評価した。スクリーニング時及び事後検査時にいずれの被験者でも、C-SSRS の質問に対する回答は「いいえ」であり、試験前及び試験期間中に自殺念慮及び自殺行為は認められなかった。

10.6 結論

- Tmax の中央値に、ミロガバリン単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。また、ミロガバリン単独投与時に対する併用投与時のミロガバリンの AUCtau の幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。ミロガバリンの Cmax の幾何平均値は、ミロガバリン単独投与時と比較して併用投与時で 20%上昇した。

- エタノール単独投与時に対する併用投与時のエタノールの AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であったことから、エタノールの薬物動態に及ぼすミロガバリン 10 mg の影響はないと考えられた。
- 副作用の発現率はミロガバリン単独投与時及びエタノール単独投与時と比較して、併用投与時でわずかに上昇したことから、併用投与による相加的な副作用発現が考えられた。
- エタノールの薬力学作用として、ベースライン時と比較した body sway スコアの上昇、DSST スコアの低下、及び VSS-SF スコアの上昇が認められた。これらの変動範囲及び持続期間は、エタノール単独投与時と比較して、併用投与時で増加する傾向が認められたが、治験薬投与 3 時間後の body sway スコア及び DSST スコアを除き、統計学的有意差は認められなかった。
- プラセボ投与時と比較して、ミロガバリン単独投与時の薬力学パラメータ（body sway、DSST、VSS-SF、及び Bond and Lader VAS）に統計学的有意差は認められなかったことから、併用投与時に認められた薬力学作用はエタノールによるものと考えられた。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及び C-SSRS に臨床的に有意な所見は認められなかった。本試験の結果から、ミロガバリンとエタノールの併用投与は安全性に問題がないと考えられた。

11. DS-5565 第 I 相試験—A phase 1, randomised, double-blind, placebo controlled, four way crossover study to assess the potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between DS-5565 and lorazepam—

……資料番号 5.3.3.4-2

11.1 試験方法

表 2.7.6.11-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概略: 英国ロラゼパム DDI 試験（1/3）

試験の目的	主要目的: 1)　ミロガバリンとロラゼパムを併用投与したときの安全性及び忍容性を、有害事象プロファイルに基づき評価する。 2)　ミロガバリンの薬物動態に及ぼすロラゼパムの影響を検討する。 3)　ロラゼパムの薬物動態に及ぼすミロガバリンの影響を検討する。 副次目的: 1)　ロラゼパムの薬力学作用に及ぼすミロガバリンの影響を検討する。 2)　ミロガバリンの薬力学作用に及ぼすロラゼパムの影響を検討する。 探索的目的: ・　健康被験者でのミロガバリンの代謝物の薬物動態を検討する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1)　18 歳以上 55 歳以下の健康な男女 2)　男性及び妊娠の可能性がある女性の場合、試験期間中及び試験完了後 120 日間、適切な避妊法の使用に同意した者。女性の場合、スクリーニング時及び各投与期の投与開始前日の血清妊娠検査が陰性である者。また、閉経後の女性の場合、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）が 40 mU/mL 以上である者 3)　体格指数（body mass index: BMI）が 19.0 kg/m^2 以上 30.9 kg/m^2 以下の者 4)　スクリーニング時及び投与開始前日の乱用薬物の尿検査及び呼気アルコール検査が陰性の者 5)　試験の特性及び試験参加の危険性を理解できる者。治験責任医師又は治験分担医師と十分に対話でき、試験に参加し、すべての手順を遵守できる者 6)　説明文書・同意文書を読み、治験責任医師、治験分担医師、又はその代理人と試験内容について話し合う機会を得た後に、文書により試験参加に同意した者 7)　Over-volunteering Prevention System へのデータ入力について、文書により同意した者 2. 除外基準 1)　スクリーニング時の既往歴、身体所見、心電図、及び臨床検査の結果から、本試験の目的を妨げる又は被験者の安全性に影響を及ぼす可能性のある臨床的に重要な異常が認められた者 2)　被験者の試験参加に影響を及ぼす可能性もしくは不要な危険性を引き起こす可能性のある急性又は慢性の疾患を有する者、もしくはその既往歴がある者 3)　内分泌疾患、甲状腺疾患、肝疾患、呼吸器疾患、腎機能障害、糖尿病、又は冠動脈性心疾患を有する者、もしくは精神疾患の既往歴がある者 4)　臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者

表 2.7.6.11-1　試験方法の概略: 英国ロラゼパム DDI 試験（2/3）

選択基準・除外基準（つづき）	5) コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）の回答内容に基づき、自殺傾向又は自殺企図の既往歴が認められた者 6) 過去 12 ヵ月間に抗うつ薬による治療を行った中等度から重度の抑うつ病を有する者 7) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある手術歴（胃バイパス術等）又は医学的状態を有する者 8) 薬剤（ペニシリンは除く）に対し重度の副作用を発現している者又はその既往歴がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、又はガバペンチンに対し過敏症の既往歴がある者 9) ヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満の男性又は 11.1 g/dL 未満の女性 10) 妊娠中又は授乳中の女性 11) 併用禁止薬を使用した者 12) 投与までの 3 ヵ月以内に他の新規化合物又は処方薬の試験に参加した者 13) 投与開始までの 2 年以内に薬物乱用又はアルコール依存症の合併症又は既往歴がある者、もしくはアルコール摂取が週に 21 単位を超える男性又は週に 14 単位を超える女性 14) 1 日に 5 本を超えるタバコ又は 1/4 オンスを超える刻みタバコを喫煙している者 15) スクリーニング時の仰臥位での収縮期血圧が 90～140 mmHg、拡張期血圧が 40～90 mmHg、心拍数が 40～100 回／min の範囲外であった者 16) スクリーニング時に 10 分安静後 3 回実施した心電図で、Bazett 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Bazett's formula: QTcB）の平均値が 450 ms を超えた者 17) 治験実施計画書の試験手順に従わない可能性のある者 18) B 型肝炎、C 型肝炎、もしくはヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）1 又は 2 の検査が陽性の者 19) 過去 3 ヵ月以内に献血等で 450 mL を超える失血があった者 20) 健康上の理由で、かかりつけの医師により試験への参加を反対されている者
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 群 4 期クロスオーバー試験
被験者数	投与被験者: 20 名（各投与順序で 5 名） 完了被験者: 18 名 中止被験者: 2 名* 解析対象被験者 薬物動態: 18 名 薬力学　: 20 名 安全性　: 20 名 *: 1 名が被験者からの申し出により、もう 1 名が呼気アルコール検査陽性のため、試験を中止した。
治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 3314V11002） ミロガバリン 5 mg 錠に対応するプラセボ錠（ロット番号 3310V11002） ロラゼパム 1 mg 錠（ロット番号 1250） *: ロラゼパムプラセボとしてミロガバリンプラセボ錠を用いたため、ロラゼパム又はロラゼパムプラセボを投与する際には、被験者に目隠しをした。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概略: 英国ロラゼパム DDI 試験（3/3）

用法・用量 投与期間	ミロガバリン 10 mg 又はミロガバリンプラセボを 1 日 2 回（12 時間間隔）2 日間、計 4 回経口投与した。投与 2 日目の朝、ミロガバリン 10 mg 又はミロガバリンプラセボの 3 回目の投与時に、ロラゼパム 2 mg 又はロラゼパムプラセボを単回経口投与した。 治験薬の組み合わせと 1 回投与量は以下の A、B、C、又は D とし、被験者を下表に示す 4 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与期の間には、7 日間以上の休薬期間を設けた。 A（プラセボ投与）　：ミロガバリンプラセボ及びロラゼパムプラセボ B（ミロガバリン単独投与）：ミロガバリン 10 mg 及びロラゼパムプラセボ C（ロラゼパム単独投与）　：ミロガバリンプラセボ及びロラゼパム 2 mg D（併用投与）　：ミロガバリン 10 mg 及びロラゼパム 2 mg

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期	被験者数
1	A	D	B	C	5
2	B	A	C	D	5
3	C	B	D	A	5
4	D	C	A	B	5

評価項目	1) 薬物動態 ミロガバリン及びロラゼパムの薬物動態パラメータ 2) 薬力学 Body sway、数字符号置換検査（digit symbol substitution test: DSST）、簡易運動失調評価尺度（brief ataxia rating scale: BARS）、vertigo symptom scale-short form（VSS-SF）、自己評価による気分（冷静性及び満足感）及び覚醒度に関する Bond and Lader 視覚的アナログ尺度（visual analog scale: VAS） 3) 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見、C-SSRS 4) その他 ミロガバリンの代謝物の血漿中薬物動態
評価スケジュール	表 2.7.6.11-2 参照
統計解析手法	ミロガバリンとロラゼパムの併用投与が互いの薬物動態に及ぼす影響を、自然対数変換した評価項目に基づき、投与方法、投与順序、投与期、及び投与順序内でネストした被験者を固定効果とした分散分析モデルを用いて評価した。単独投与時に対する併用投与時の AUC（ミロガバリンの場合は AUCtau、ロラゼパムの場合は AUCinf）及び Cmax の比の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内の場合、併用投与が薬物動態に及ぼす影響はないと判断した。副次解析として、併用投与時と単独投与時の薬力学作用を比較した。ベースラインを共変量、投与方法、投与順序、投与期、測定時点、ベースラインと測定時点の交互作用、及び投与方法と測定時点の交互作用を固定効果とした反復測定データに対する線形混合モデル（mixed effect model for repeated measurement: MMRM）を用いて、薬力学パラメータのベースラインからの変化量を評価した。

表 2.7.6.11-2　評価スケジュール: 英国ロラゼパム DDI 試験

時期	スクリーニング[a]	第 1 期～第 4 期					退院	事後検査
項目／Day	−21 以降	−1	1	2	3	4	第 4 期 Day 4	退院 7～14 日後
入院[b]		X						
退院						X	X	
同意取得	X							
既往歴／手術歴	X	X						
前治療薬／併用薬	X	X						X
被験者背景	X							
身体所見／神経学的所見	X	X					X[c]	X
身長	X							
体重	X	X					X[c]	
バイタルサイン（呼吸機能等）[d]	X	X	X	X	X		X[c]	X
12 誘導心電図[e]	X	X	X	X			X[c]	X
臨床検査（血液・尿）（空腹時）	X	X	X[f]	X[f]	X[f]		X[c]	X
妊娠検査	X	X						X
FSH[g]	X							
尿中乱用薬物検査	X	X						
呼気アルコール検査	X	X						
B 型・C 型肝炎／HIV 1 及び 2	X							
C-SSRS	X							X
薬力学検査のトレーニング		X						
ミロガバリン投与			X	X				
ロラゼパム投与				X				
ミロガバリン薬物動態用採血[h]			X	X	X			
ロラゼパム薬物動態用採血[i]				X	X	X		
薬力学検査[j]			X	X	X	X		
薬理遺伝学用検体[k]			X[k]					
有害事象	X	X	X	X	X	X	X[c]	X

a: 投与開始 21 日前（Day −21）からスクリーニング期間とした。
b: 投与開始前日（Day −1）の 8:00 頃入院した。
c: 又は早期中止時
d: バイタルサインを、スクリーニング時、Day −1、投与開始日（Day 1）及び投与 2 日目（Day 2）の朝の投与までの 2 時間以内、朝の投与 6 及び 12 時間後、投与終了翌日（Day 3: Day 2 の朝の投与 24 時間後）、退院時、並びに事後検査時に測定した。呼吸数はスクリーニング時、Day −1、Day 1 及び Day 2 の朝の投与 2 時間後、並びに退院時に測定した。パルスオキシメトリはスクリーニング時、Day −1、Day 1 の朝の投与 2 時間後、及び退院時に測定した。持続的パルスオキシメトリは Day 2 の朝の投与後 24 時間実施し（歩行時及び薬力学検査実施時を除く）、Day 2 の投与 2 時間後に記録した。
e: スクリーニング時、Day −1、Day 1 及び Day 2 の朝の投与までの 1 時間以内、投与 0.5、1.5、及び 24 時間後に、約 2 分間隔で 3 回測定した。
f: Day 1 及び Day 2 の朝の投与前、並びに Day 3（Day 2 の朝の投与 24 時間後）に実施した。
g: 自然閉経の報告があった女性のみを対象とした。
h: Day 1 及び Day 2 の朝のミロガバリンの投与前、Day 2 の朝の投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、及び 12 時間後、並びに Day 3（Day 2 の朝の投与 24 時間後）に実施した。ミロガバリン投与後 48 時間以内に試験中止となった場合、有害事象により不可能である場合を除き、早期中止時に採血し正確な日時を記録した。
i: Day 2 のロラゼパムの投与前、Day 2 の朝の投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、及び 12 時間後、24 時間後（Day 3）、及び 48 時間後（Day 4）に実施した。
j: 薬力学検査（body sway、DSST、Bond and Lader VAS、BARS 及び VSS-SF）を Day 1 及び Day 2 の朝の投与前、Day 2 の朝の投与 1、2、4、6、8、及び 12 時間後、24 時間後（Day 3）、及び 48 時間後（Day 4）に実施した。Day 2 に試験中止となった場合、可能であれば中止時に一連の薬力学検査を実施した。
k: 同意を得た被験者でのみ、第 1 期の治験薬投与後に実施した。

11.1.1 被験者数の設定根拠

被験者数は検出力の算出により設定し、英国食事の影響試験（5.3.1.1-1）の薬物動態データ（ミロガバリンの AUCinf 及び Cmax の被験者内変動係数がそれぞれ 7%及び 18%）に基づき算出した。過去に実施された試験に基づき、ロラゼパムの AUCinf 及び Cmax の被験者内変動係数はそれぞれ 7.6%及び 12.1%とした。

単独投与時と併用投与時の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）が 1.0、2 つの評価対象（併用投与時／ミロガバリン単独投与時、併用投与時／ロラゼパム単独投与時）での AUC 及び Cmax の被験者内変動が同じであると仮定した。このとき、90%以上の検出力でミロガバリンの AUCtau 及び Cmax、ロラゼパムの AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比の 90% CI が 0.80～1.25 に含まれ、統計学的に有意な相互作用がないと結論づけられる評価可能被験者数は 16 名（各投与順序で 4 名）と算出された。さらに、脱落を考慮して、20 名（各投与順序で 5 名）の被験者を登録することとした。

11.1.2 用法・用量の設定根拠

英国 P1 民族差 PK 試験（5.3.3.3-1）及び米国 P1 高齢者反復投与試験（5.3.3.3-3）の結果、並びに以降のミロガバリンの開発での投与量を踏まえ、本試験での投与量を設定した。以降のミロガバリンの開発で計画した高用量投与群での投与量は 10 mg の 1 日 2 回投与及び 15 mg の 1 日 2 回投与（15 mg の 1 日 1 回 7 日間投与後に 15 mg の 1 日 2 回投与に増量）であった。また、3 回目投与後に中枢神経系有害事象の発現率がピークとなると想定された。そのため、本試験では、以降の開発での最大の開始用量であるミロガバリン 10 mg 1 日 2 回投与とし、12 時間間隔で計 4 回投与することとした。ロラゼパムの投与量（2 mg の単回投与）はロラゼパムとの薬物相互作用試験で一般的に使用される投与量とした。

11.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.11-3 に示す。

被験者の性別の内訳は男性 19 名（95%）、女性 1 名（5%）であった。人種の内訳は白人が 10 名と多く、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3 名、アジア人が 5 名、その他が 2 名（混血及び南米人）であった。被験者の年齢の平均値は 31.0 歳、BMI の平均値は 24.1 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.11-3　被験者背景: 英国ロラゼパム DDI 試験

項目（単位）		全被験者 (n = 20)
年齢（歳）	平均値（SD）	31.0（10.67）
性別	男性	19（95）
	女性	1（5）
身長（cm）	平均値（SD）	176.4（6.37）
体重（kg）	平均値（SD）	75.37（9.880）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	24.06（2.628）
人種	白人	10（50）
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3（15）
	アジア人	5（25）
	その他	2（10）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 15.1.3

11.3 薬物動態の結果

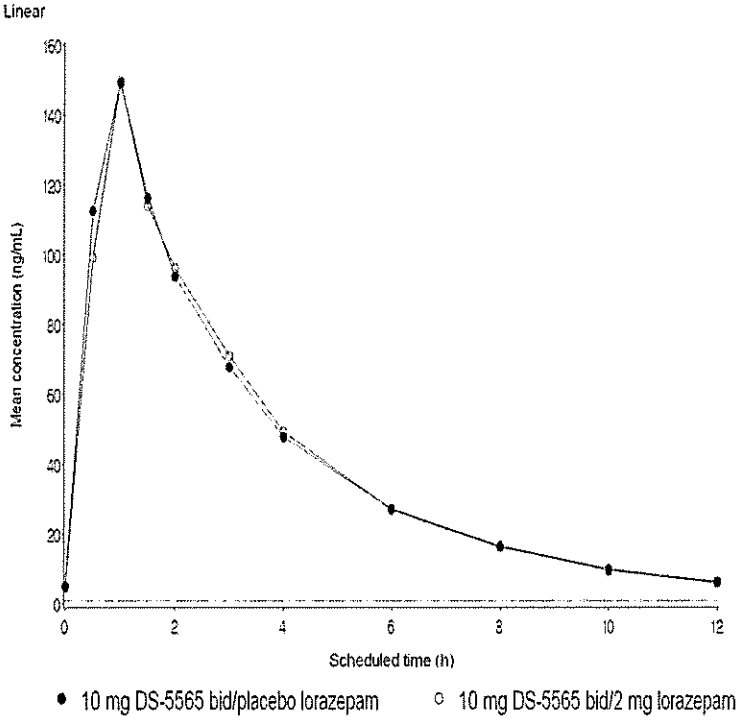
11.3.1 ミロガバリンの薬物動態

ミロガバリン単独投与時及びロラゼパムとの併用投与時のミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-1 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-4 に、単独投与時と併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータ（AUCtau 及び Cmax）の比較結果を表 2.7.6.11-5 に示す。

ミロガバリンの 3 回目投与時に、ミロガバリンは速やかに吸収された。Tmax の中央値及び $T_{1/2}$ の算術平均値に、単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。

AUCtau 及び Cmax に、単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI はいずれのパラメータも 0.80～1.25 の範囲内であった。

図 2.7.6.11-1　血漿中ミロガバリン濃度推移[a]: 英国ロラゼパム DDI 試験



a: ミロガバリン投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Figure 9.1

表 2.7.6.11-4　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ[a]: 英国ロラゼパム DDI 試験

項目（単位）		ミロガバリン (n =18)	ミロガバリン＋ロラゼパム (n =18)
AUCtau（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	522（62.5）	511（75.3）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	164（38.8）	156（46.3）
Tmax（h）	中央値(最小値, 最大値)	1.00（0.500, 1.50）	1.01（0.500, 3.00）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	2.55（0.232）	2.51（0.288）

a: ミロガバリン投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 15.4.1.6

表 2.7.6.11-5　単独投与時と併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータの比較：英国ロラゼパム DDI 試験

項目（単位）	投与方法	n	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比[a]	比の 90% CI
AUCtau (ng·h/mL)	ミロガバリン＋ロラゼパム ミロガバリン	18	507.17 519.37	0.98	0.95, 1.01
Cmax (ng/mL)	ミロガバリン＋ロラゼパム ミロガバリン	18	150.80 158.99	0.95	0.85, 1.06

a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 9.2

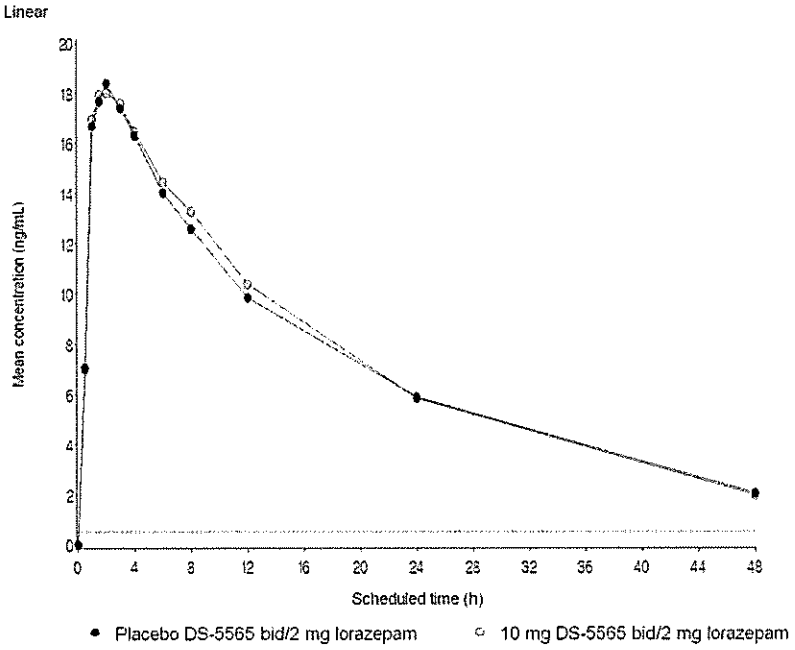
11.3.2 ロラゼパムの薬物動態

ロラゼパム単独投与時及びミロガバリンとの併用投与時のロラゼパムの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-2 に示す。また、ロラゼパムの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-6 に、単独投与時と併用投与時のロラゼパムの薬物動態パラメータ（AUCinf 及び Cmax）の比較結果を表 2.7.6.11-7 に示す。

ロラゼパム 2 mg を単回投与したとき、ロラゼパムは速やかに吸収された。Tmax の中央値及び $T_{1/2}$ の算術平均値に、単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。

AUCinf 及び Cmax に、単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI はいずれのパラメータも 0.80～1.25 の範囲内であった。

図 2.7.6.11-2　血漿中ロラゼパム濃度推移 [a]: 英国ロラゼパム DDI 試験



a: ミロガバリン又はミロガバリンプラセボ投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Figure 9.2

表 2.7.6.11-6　ロラゼパムの血漿中薬物動態パラメータ [a]: 英国ロラゼパム DDI 試験

項目（単位）		ロラゼパム (n =18)	ミロガバリン＋ロラゼパム (n =18)
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	399（93.8）	395（100）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	351（69.4）	354（78.3）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	21.0（2.96）	21.7（4.02）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.75（1.00, 4.02）	2.00（1.00, 3.10）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	15.0（3.10）	14.1（2.50）

a: ミロガバリン又はミロガバリンプラセボ投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 15.4.1.5

表 2.7.6.11-7　単独投与時と併用投与時のロラゼパムの薬物動態パラメータの比較
：英国ロラゼパム DDI 試験

項目（単位）	投与方法	n	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [a]	比の 90% CI
AUCinf (ng·h/mL)	ミロガバリン＋ロラゼパム ロラゼパム	18	384.58 389.53	0.99	0.93, 1.05
Cmax (ng/mL)	ミロガバリン＋ロラゼパム ロラゼパム	18	21.47 20.78	1.03	0.96, 1.12

a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 9.4

11.4 薬力学の結果

11.4.1 Body Sway

Accusway^{PLUS} Platform を用いて、直立状態での足圧中心の 95%信頼楕円面積（area 95）及び動揺の軌跡の長さから body sway（スコアが上昇するほど平衡機能が低い）を測定し、平衡機能を評価した。

Body sway スコア（area 95 及び動揺の軌跡の長さ）のベースラインからの上昇量は、プラセボ投与時と比較してミロガバリン単独投与時でわずかに大きかった。投与 2 時間後の area 95 を除き、ミロガバリン単独投与時とプラセボ投与時の間に統計学的有意差は認められなかった。

一方、ロラゼパム単独投与時では、body sway スコアの急速な上昇が、投与 1 時間後から認められた。ベースラインからの上昇量は、area 95 が投与 1～8 時間後まで、動揺の軌跡の長さが投与 1～6 時間後まで、プラセボ投与時と比較して統計学的に有意に大きかった。併用投与時でも body sway スコアの上昇が投与 1 時間後から認められ、area 95 は投与 1～12 時間後までミロガバリン単独投与時と比較して併用投与時で統計学的に有意に大きかった。さらに、area 95 の上昇量は、投与 6～12 時間後までロラゼパム単独投与時と比較して併用投与時で統計学的に有意に大きかった。Body sway スコアのベースラインからの上昇量の平均値が最も大きかったのは、併用投与時では投与 2 時間後、ロラゼパム単独投与時では投与 4 時間後であった。この結果から、ミロガバリンの併用投与により、body sway に対するロラゼパムの影響が増強されると考えられた。

11.4.2 Digit Symbol Substitution Test

注意に関連する客観的神経心理検査である DSST（スコアが低下するほど注意力が低い）を実施し、90 秒間の検査時間での正解数の合計を評価した。

ロラゼパム単独投与時では、正解数の平均値が投与 1 時間後から急速に減少し、投与 24 時間後にベースライン付近まで回復した。

全般的に、ミロガバリン単独投与時では DSST スコアへの影響は認められず、投与 8 時間後のベースラインからの低下量の平均値がプラセボ投与時と比較して統計学的に有意に大きかったことを除き、ミロガバリン単独投与時とプラセボ投与時の間に大きな違いは認められ

なかった。

併用投与時とロラゼパム単独投与時のDSSTスコアの推移は類似していたが、DSSTスコアに及ぼす影響は併用投与時の方が大きかった。併用投与時のDSSTスコアのベースラインからの低下量の平均値は投与4時間後が最も大きく、投与2～8時間後ではロラゼパム単独投与時と比較して統計学的に有意に大きかった。

11.4.3 Brief Ataxia Rating Scale

簡易運動失調評価尺度であるBARS（スコア［0～30］が上昇するほど症状が重い）を用いて運動失調に対する影響を評価した。

BARSスコアは多くの被験者ではほとんどの評価時点で正常（0）であった。BARSスコアが投与後に1時点以上で0を超えた被験者は10名であったが、BARSスコアが1を超えた被験者は認められなかった。

11.4.4 Vertigo Symptom Scale

めまい症状の程度を評価する簡易質問票であるVSS-SF（スコアが上昇するほど症状が重い）を用いて、めまいに対する影響を評価した。

VSS-SFスコアの平均値に、ミロガバリン単独投与時とプラセボ投与時で大きな違いは認められなかった。ロラゼパム単独投与時及び併用投与時にVSS-SFスコアの平均値がわずかに上昇したが、その上昇量に大きな違いは認められなかった。

11.4.5 Bond and Lader Visual Analog Scale

気分や覚醒に関する16の質問票であるBond and Lader VAS（値が低下するほど、冷静性、満足度、又は覚醒度が低い）を用いて、自己評価により冷静性、満足感、及び覚醒度に対する影響を評価した。

ミロガバリン単独投与時、ロラゼパム単独投与時、又は併用投与時の覚醒度、冷静性、及び満足感の平均値に対する影響に一貫性はなかった。投与2日目の投与6時間後に、満足感のベースラインからの増加量がプラセボ投与時と比較してロラゼパム単独投与時で統計学的に有意に大きかったことを除き、投与方法間で統計学的有意差は認められなかった。

11.5 安全性の結果

11.5.1 有害事象・副作用の分析

11.5.1.1 有害事象発現状況

11.5.1.1.1 有害事象発現率

有害事象の発現状況を表 2.7.6.11-8 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ投与時で30.0%（6/20）、ミロガバリン単独投与時で36.8%（7/19）、ロラゼパム単独投与時で55.6%（10/18）、併用投与時で68.4%（13/19）であり、ミロガバリン単独投与時及びプラセボ投与時と比較して併用投与時及びロラゼパム単独投与時

で高く、またロラゼパム単独投与時と比較して併用投与時でやや高かった。

発現率の高かった器官別大分類は神経系障害であった。神経系障害に分類される有害事象の発現率は、併用投与時及びロラゼパム単独投与時で高く、特に傾眠及び浮動性めまいの発現率が、ミロガバリン単独投与時及びプラセボ投与時と比較して、併用投与時及びロラゼパム単独投与時で高かった。浮動性めまいの発現率は、併用投与時で31.6%、ロラゼパム単独投与時で27.8%と、併用投与による明らかな影響は認められなかったが、傾眠の発現率は併用投与時で42.1%、ロラゼパム単独投与時で22.2%と、併用投与により上昇した。また、神経系障害に分類される頭痛の発現率がミロガバリン単独投与時に比べて併用投与時でやや高く、ミロガバリン単独投与時で21.1%、併用投与時で31.6%であった。

表 2.7.6.11-8　有害事象の発現状況: 英国ロラゼパム DDI 試験（1/2）

対象集団		プラセボ	ミロガバリン	ロラゼパム	ミロガバリン＋ロラゼパム	合計
評価被験者数		20	19	18	19	20
発現被験者数（%）		6（30.0）	7（36.8）	10（55.6）	13（68.4）	18（90.0）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
神経系障害	浮動性めまい	2（10.0）	3（15.8）	5（27.8）	6（31.6）	11（55.0）
	頭痛	2（10.0）	4（21.1）	2（11.1）	6（31.6）	8（40.0）
	傾眠	2（10.0）	0	4（22.2）	8（42.1）	8（40.0）
	嗜眠	0	1（5.3）	0	1（5.3）	1（5.0）
	頭部不快感	0	0	0	1（5.3）	1（5.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	0	1（5.3）	1（5.6）	1（5.3）	3（15.0）
	咳嗽	0	1（5.3）	0	1（5.3）	2（10.0）
	鼻閉	0	2（10.5）	0	0	2（10.0）
	しゃっくり	0	0	1（5.6）	0	1（5.0）
	鼻漏	0	0	0	1（5.3）	1（5.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	酩酊感	0	0	1（5.6）	1（5.3）	2（10.0）
	無力症	0	0	1（5.6）	0	1（5.0）
	カテーテル留置部位疼痛	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
	疲労	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
	異常感	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
	冷感	0	0	1（5.6）	0	1（5.0）
	熱感	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
胃腸障害	腹痛	2（10.0）	0	0	0	2（10.0）
	悪心	0	0	1（5.6）	1（5.3）	1（5.0）
	便秘	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
	下痢	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
	嘔吐	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
精神障害	多幸気分	1（5.0）	1（5.3）	0	1（5.3）	3（15.0）
	激越	1（5.0）	0	0	0	1（5.0）
	失見当識	0	0	0	1（5.3）	1（5.0）
	不眠症	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）

MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 15.3.1.2

表 2.7.6.11-8　有害事象の発現状況: 英国ロラゼパム DDI 試験（2/2）

対象集団		プラセボ	ミロガバリン	ロラゼパム	ミロガバリン＋ロラゼパム	合計
評価被験者数		20	19	18	19	20
発現被験者数（%）		6（30.0）	7（36.8）	10（55.6）	13（68.4）	18（90.0）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0	0	0	1（5.3）	1（5.0）
	筋骨格系胸痛	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
	筋肉痛	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	0	1（5.3）	1（5.6）	0	2（10.0）
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	0	0	1（5.6）	0	1（5.0）

MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 15.3.1.2

11.5.1.1.2　**重症度別の有害事象発現率**

重症度別の有害事象の発現率は、軽度が 60.0%（12/20）、中等度が 30.0%（6/20）であり、重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象の多くは頭痛であった。

11.5.1.2　**副作用発現状況**

11.5.1.2.1　**副作用発現率**

副作用の発現状況を表 2.7.6.11-9 に示す。

副作用の発現率は、プラセボ投与時で 30.0%(6/20)、ミロガバリン単独投与時で 31.6%(6/19)、ロラゼパム単独投与時で 44.4%（8/18）、併用投与時で 63.2%（12/19）であり、ミロガバリン単独投与時及びプラセボ投与時と比較して併用投与時及びロラゼパム単独投与時で高く、またロラゼパム単独投与時と比較して併用投与時で高かった。

全体で最も発現率が高かった副作用は浮動性めまいであった。浮動性めまいの発現率は、併用投与時で 31.6%、ロラゼパム単独投与時で 27.8%と、ミロガバリン併用投与の影響はないと考えられた。ミロガバリン単独投与時及びプラセボ投与時の浮動性めまいの発現率はそれぞれ 15.8%及び 5.0%であった。

傾眠の発現率は、プラセボ投与時で 10.0%、ミロガバリン単独投与時で 0%、ロラゼパム単独投与時で 22.2%、併用投与時で 42.1%であり、ミロガバリン単独投与時及びプラセボ投与時と比較して併用投与時及びロラゼパム単独投与時で高く、ロラゼパム単独投与時と比較して併用投与時で高かった。

頭痛の発現率に、投与方法間で大きな違いは認められなかった。

頭痛を発現した被験者の多くは処置を必要としたが、浮動性めまい及び傾眠は無処置で転帰が消失となった。

表 2.7.6.11-9　副作用の発現状況: 英国ロラゼパム DDI 試験

対象集団		プラセボ	ミロガバリン	ロラゼパム	ミロガバリン＋ロラゼパム	合計
評価被験者数		20	19	18	19	20
発現被験者数（%）		6（30.0）	6（31.6）	8（44.4）	12（63.2）	15（75.0）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
神経系障害	浮動性めまい	1（5.0）	3（15.8）	5（27.8）	6（31.6）	10（50.0）
	傾眠	2（10.0）	0	4（22.2）	8（42.1）	8（40.0）
	頭痛	2（10.0）	3（15.8）	1（5.6）	4（21.1）	5（25.0）
	頭部不快感	0	0	0	1（5.3）	1（5.0）
	嗜眠	0	1（5.3）	0	1（5.3）	1（5.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	酩酊感	0	0	1（5.6）	1（5.3）	2（10.0）
	無力症	0	0	1（5.6）	0	1（5.0）
	疲労	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
	異常感	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
	冷感	0	0	1（5.6）	0	1（5.0）
精神障害	多幸気分	1（5.0）	1（5.3）	0	1（5.3）	3（15.0）
	激越	1（5.0）	0	0	0	1（5.0）
	失見当識	0	0	0	1（5.3）	1（5.0）
	不眠症	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
胃腸障害	腹痛	1（5.0）	0	0	0	1（5.0）
	便秘	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
	下痢	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）
	悪心	0	0	1（5.6）	1（5.3）	1（5.0）
	嘔吐	0	1（5.3）	0	0	1（5.0）

MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 15.3.1.4

11.5.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

11.5.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

11.5.1.5　重要な有害事象

中止に至った有害事象及び他の臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

11.5.2 臨床検査値

臨床検査値の平均値及び個々の値に治験薬投与に関連した明らかな変化は認められなかった。いくつかの臨床検査項目が基準値範囲外となったが、いずれも一過性の変化であり、臨床的に有意な所見は認められなかった。

11.5.3 バイタルサイン

バイタルサインの平均値及び個々の値に治験薬投与に関連した明らかな変化は認められなかった。数名の被験者で血圧及び脈拍数の一過性の変化が認められたが、臨床的に有意な変化ではなかった。

11.5.4 心電図

心電図パラメータの平均値及び個々の値に治験薬投与に関連した明らかな変化は認められなかった。いずれの被験者でも、QTcB 及び QTcF は 450 ms 以下であり、ベースラインからの変化量は 60 ms 未満であった。

11.5.5 身体所見

臨床的に有意な身体所見は認められなかった。

11.5.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale

自殺念慮及び自殺行為の評価尺度である C-SSRS を用いて、自殺傾向を評価した。スクリーニング時及び事後検査時にいずれの被験者でも、C-SSRS の質問に対する回答は「いいえ」であり、試験前及び試験期間中に自殺念慮及び自殺行為は認められなかった。

11.6 結論

- 副作用の発現率は、ミロガバリン単独投与時及びプラセボ投与時と比較して併用投与時及びロラゼパム単独投与時で高く、ロラゼパム単独投与時（44.4% [8/18]）と比較して併用投与時（63.2% [12/19]）で高かった。
- 浮動性めまい及び傾眠の副作用の発現率は、ミロガバリン単独投与時及びプラセボ投

与時と比較して併用投与時及びロラゼパム単独投与時で高かった。浮動性めまいの副作用の発現率に、ミロガバリン併用投与による影響は認められなかった。傾眠の副作用の発現率は、ロラゼパム単独投与時で 22.2%であったのに対し、併用投与時では 42.1%であった。

- 重症度が中等度であった主な有害事象は頭痛であったが、頭痛の副作用の発現率に投与方法間で大きな違いは認められなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及び C-SSRS に臨床的に有意な所見は認められなかった。本試験の結果から、ミロガバリンとロラゼパムの併用投与は安全性に問題がないと考えられた。
- ミロガバリン単独投与時に対する併用投与時のミロガバリンの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。また、Tmax の中央値及び $T_{1/2}$ の算術平均値も、ミロガバリン単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。以上の結果から、ミロガバリンの薬物動態に及ぼすロラゼパム 2 mg の影響はないと考えられた。
- ロラゼパム単独投与時に対する併用投与時のロラゼパムの AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。また、Tmax の中央値及び $T_{1/2}$ の算術平均値も、ロラゼパム単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。以上の結果から、ロラゼパムの薬物動態に及ぼすミロガバリン 10 mg の影響はないと考えられた。
- プラセボ投与時と比較してロラゼパム単独投与時では、body sway スコアのベースラインからの上昇量の平均値が投与 1～8 時間後まで、DSST スコアのベースラインからの低下量が投与 2～12 時間後まで統計学的に有意に大きかったことから、薬力学に及ぼすロラゼパムの影響が認められた。
- プラセボ投与時と比較してミロガバリン単独投与時では、body sway スコア及び DSST スコアのベースラインからのわずかな変化が認められたが、投与 2 時間後の body sway スコアである area 95 及び投与 8 時間後の DSST スコアを除き、プラセボ投与時とミロガバリン単独投与時に統計学的有意差は認められなかった。
- ロラゼパム単独投与時と比較して併用投与時では、body sway 及び DSST に及ぼす影響の増強が認められ（ピーク時の平均値がそれぞれ 1.37 倍及び 1.67 倍）、body sway スコアのベースラインからの上昇量は投与 6～12 時間後まで、DSST スコアのベースラインからの低下量は投与 2～8 時間後まで、統計学的に有意に大きかった。

12. DS-5565 第 I 相試験—A randomised, double-blind, drug-drug interaction study to assess the effect of zolpidem on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety and tolerability of DS-5565 in healthy subjects —

……資料番号 5.3.3.4-3

12.1 試験方法

表 2.7.6.12-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概略: オランダゾルピデム DDI 試験（1/3）

試験の目的	主要目的: 1) ミロガバリンの血漿中薬物動態に及ぼすゾルピデムの影響を検討する。 2) ミロガバリンとゾルピデムを併用投与したときの安全性及び忍容性を、有害事象プロファイルに基づき評価する。 副次目的: 1) ゾルピデムの血漿中薬物動態に及ぼすミロガバリンの影響を検討する。 2) ゾルピデムの薬力学作用に及ぼすミロガバリンの影響を検討する。 3) ミロガバリンの薬力学作用に及ぼすゾルピデムの影響を検討する。 4) ミロガバリン及びゾルピデムを併用投与したときの安全性及び忍容性を、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、呼吸機能、及びコロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）に基づき評価する。 探索的目的: • 健康被験者でのミロガバリンの代謝物の薬物動態を検討する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上 55 歳以下の健康な男女 2) 女性の場合、スクリーニング時及び各投与期の投与開始前日の血清妊娠検査が陰性の者。 妊娠可能な女性の場合、試験期間中及び試験終了 90 日後まで医学的に信頼できる手段（経口避妊薬、長時間作用型皮下埋め込み式避妊具、バリア法、パートナーが精管切除を受けている、禁欲等）の使用に同意した者 3) 体格指数（body mass index: BMI）が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 4) スクリーニング時及び投与開始前日の乱用薬物及びアルコールに対する尿検査が陰性の者 5) 登録前に、既往歴、身体所見、臨床検査、及び心電図の結果に基づき、臨床的に重要な異常がなく健康と判断された者 6) 説明文書・同意文書を読み、治験責任医師、治験分担医師、又はその代理人と試験内容について話し合う機会を得た後に、文書により試験参加に同意した者 2. 除外基準 1) スクリーニング時の既往歴、身体所見、心電図、及び臨床検査の結果から、本試験の目的を妨げる又は被験者の安全性に影響を及ぼす可能性のある臨床的に重要な異常が認められた者 2) 被験者の試験参加に影響を及ぼす可能性もしくは不要な危険性を引き起こす可能性のある急性又は慢性の疾患がある者、もしくはその既往歴がある者

表 2.7.6.12-1　試験方法の概略: オランダゾルピデム DDI 試験（2/3）

選択基準・除外基準（つづき）	3) 内分泌疾患、甲状腺疾患、肝疾患、呼吸器疾患（睡眠時無呼吸症候群、重度の呼吸機能不全、喘息、又は慢性閉塞性肺疾患等）、又は腎機能障害、もしくは重症筋無力症、糖尿病、冠動脈性心疾患を有する者、又は精神的疾患の既往歴がある者 4) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 5) C-SSRS の回答内容に基づき、自殺傾向又は自殺企図の既往歴が認められた者 6) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある手術歴（胃バイパス術等）又は医学的状態を有する者 7) 薬物（ペニシリンを除く）に対し重度の副作用を発現している者又はその既往歴がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、又はガバペンチンに対し過敏症の既往歴がある者 8) ヘモグロビン値が 8.1 mmol/L 未満の男性又は 7.3 mmol/L 未満の女性 9) 薬物乱用もしくはアルコール依存症の者又は初回投与開始までの 2 年以内にその既往歴がある者、もしくはアルコール摂取量が男性で週に 21 単位、女性で週に 14 単位を超える者 10) タバコを 1 日 5 本かそれに相当する喫煙をする者、及び喫煙者の場合、入院期間中、禁煙できない者 11) 初回投与開始までの 2 週間以内に、ビタミン剤と漢方薬を含む処方薬又は市販薬を使用した者（ただし、パラセタモール 1 日 3 g、アスピリン 1 日 1.5 g までは使用可とした） 12) 初回投与開始までの 21 日以内に、強力なチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）の誘導剤又は阻害剤であることが知られている薬剤を使用した者 13) 初回投与 7 日前から試験終了までにグレープフルーツ、グレープフルーツジュース、ザボン、又はダイダイを摂取した者 14) B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体、もしくはヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）1 又は 2 抗体が陽性の者 15) 過去 3 ヵ月以内に献血等で 450 mL を超える失血があった者 16) 投与開始までの 3 ヵ月以内に他の治験薬／医療機器の試験に参加した者
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 群 4 期クロスオーバー試験
被験者数	投与被験者: 20 名（各投与順序で 5 名） 完了被験者: 20 名 中止被験者: 0 名 解析対象被験者 薬物動態: 20 名 薬力学　: 20 名 安全性　: 20 名
治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 3314V11002） ゾルピデム 10 mg 錠（ロット番号 L42115） ミロガバリン／ゾルピデム製剤に対応するプラセボ錠（ロット番号 3310V11002）
用法・用量 投与期間	各投与期でミロガバリン 10 mg 又はそのプラセボを、投与 1 日目（Day 1）の朝夕の 2 回（ミロガバリン 20 mg／日又はそのプラセボ）、投与 2 日目（Day 2）に朝 1 回の計 3 回経口投与した。朝は空腹時に投与し、投与 2 時間後に軽食を摂取した。投与 2 日目（Day 2）の朝に、ミロガバリン 10 mg 又はそのプラセボとともに、ゾルピデム 10 mg 又はそのプラセボを単回投与した。 治験薬の組み合わせと 1 回投与量は、以下の A、B、C、又は D とし、被験者を下表に示す 4 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与期の間には、7 日間以上の休薬期間を設けた。 A（プラセボ投与）　　: ミロガバリンのプラセボ及びゾルピデムのプラセボ B（ミロガバリン単独投与）: ミロガバリン 10 mg 及びゾルピデムのプラセボ C（ゾルピデム単独投与）　: ミロガバリンのプラセボ及びゾルピデム 10 mg D（併用投与）　　: ミロガバリン 10 mg 及びゾルピデム 10 mg

表 2.7.6.12-1　試験方法の概略: オランダゾルピデム DDI 試験（3/3）

用法・用量 投与期間（つづき）	投与順序　第 1 期　第 2 期　第 3 期　第 4 期　被験者数 1　A　D　B　C　5 2　B　A　C　D　5 3　C　B　D　A　5 4　D　C　A　B　5
評価項目	1) 薬物動態 ミロガバリン及びゾルピデムの薬物動態パラメータ 2) 薬力学 Body sway、数字符号置換検査（digit symbol substitution test: DSST）、簡易運動失調評価尺度（brief ataxia rating scale: BARS）、vertigo symptom scale-short form（VSS-SF）、自己評価による気分（冷静性及び満足感）及び覚醒度に関する Bond and Lader 視覚的アナログ尺度（visual analog scale: VAS） 3) 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見、及び C-SSRS
評価スケジュール	表 2.7.6.12-2 参照
統計解析手法	投与方法、投与順序、投与期、及び投与順序内でネストした被験者を固定効果とした分散分析モデルを用い、各評価項目の自然対数変換した値で、ミロガバリンの薬物動態に対するゾルピデムの影響及びゾルピデムの薬物動態に対するミロガバリンの影響を評価した。主要評価項目であるミロガバリンの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比（併用投与時／ミロガバリン単独投与時）の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内にあるとき、ミロガバリンの薬物動態に対し、ゾルピデムの影響がないと定義した。副次評価項目であるゾルピデムの AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（併用投与時／ゾルピデム単独投与時）の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内にあるとき、ゾルピデムの薬物動態に対し、ミロガバリンの影響がないと定義した。ベースライン値を共変量、投与方法、投与順序、投与期、測定時点、ベースラインと測定時点の交互作用、及び投与方法と測定時点の交互作用を固定効果とした反復測定データに対する線形混合モデル（mixed effect model for repeated measurement: MMRM）を用いて、薬力学パラメータのベースラインからの変化量を評価した。

表 2.7.6.12-2　評価スケジュール（試験手順）：オランダゾルピデム DDI 試験（1/2）

時期	スクリーニング[a]	第 1～4 期				最終退院	事後検査
項目／Day	−21～−1	−1	1	2	3	第 4 期の Day 3	最終退院 7～14 日後
同意取得	X						
入院[b]		X					
退院					X		
選択・除外基準	X	X[c]					
無作為化			X[c]				
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X[d]	X
被験者背景	X						
既往歴／手術歴	X						
FSH（閉経後女性のみ）	X						
HIV／B 型、C 型肝炎	X						
身体所見	X	X				X[d]	X
身長	X						
体重	X	X				X[d]	
薬物・アルコールスクリーニング	X	X					
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査[e]	X	X		X	X		X
バイタルサイン（呼吸機能を含む）[f]	X	X	X	X	X	X[d]	X
12 誘導心電図[g]	X	X	X	X	X		X
妊娠検査	X	X					X
有害事象	X	X	X	X	X	X[d]	X
C-SSRS	X						X
ミロガバリン又はミロガバリンプラセボ投与[h]			X	X			
ゾルピデム又はゾルピデムプラセボ投与[i]				X			
ミロガバリンの薬物動態用血液検体[j]			X	X	X		
ゾルピデムの薬物動態用血液検体[k]				X	X		
Body sway[l]			X	X	X		
Bond and Lader VAS[m]			X	X	X		
DSST[n]		X	X	X	X		
BARS[o]			X	X	X		
VSS-SF[p]			X	X	X		
薬理遺伝学用検体			X[q]				

表 2.7.6.12-2　評価スケジュール（試験手順）：オランダゾルピデム DDI 試験（2/2）

a: 投与開始 21 日前（Day −21）からスクリーニング期間とした。
b: 各投与期の投与開始前日（Day −1）の午後、入院した。各投与期との間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。
c: 第 1 期のみ実施した。
d: 早期中止の場合も実施した。さらに、他の事後検査項目も実施し、ミロガバリンの血漿中濃度測定用血液検体を早期中止時に採取した。
e: スクリーニング時、Day −1、投与 2 日目（Day 2）のミロガバリン投与前及びミロガバリン投与 24 時間後、並びに事後検査時に、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査を実施した。
f: スクリーニング時、Day −1、投与 1 日目（Day 1）及び Day 2 の投与前（2 時間以内）、投与 2、6、及び 12 時間後、Day 3（投与 2 日目の投与 24 時間後）、並びに事後検査時にバイタルサインを測定した。スクリーニング時、Day 1 及び Day 2 の投与前、投与 2 時間後、並びに退院時に呼吸機能（呼吸数及び血液酸素飽和度）を測定した。
g: スクリーニング時、Day −1、Day 1 及び Day 2 の朝のミロガバリン投与前 2 時間以内、投与 0.5 及び 1.5 時間後、Day 3（投与 2 日目の投与 24 時間後）、並びに事後検査時に 2 分間隔で 3 回心電図を測定した。
h: Day 1 の朝、夕、Day 2 の朝にミロガバリン又はそのプラセボを投与した。朝は、空腹時投与とした。
i: Day 2 の朝に、ミロガバリン又はそのプラセボと同時にゾルピデム又はそのプラセボを投与した。
j: 薬物動態用血液検体を Day 1 の朝のミロガバリン投与前、並びに Day 2 の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、及び 24 時間後に採取した。
k: 薬物動態用血液検体を Day 2 の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、及び 24 時間後に採取した。
l: Day 1 の朝のミロガバリン投与前、並びに Day 2 の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、及び 24 時間後に body sway スコアを測定した。
m: Day 1 の朝のミロガバリン投与前、並びに Day 2 の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、及び 24 時間後に Bond & Lader VAS を測定した。
n: 第 1 期の Day −1 に訓練のため、DSST を実施した。その後 Day 1 の朝のミロガバリン投与前、並びに Day 2 の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、及び 24 時間後に DSST を実施した。
o: Day 1 の朝のミロガバリン投与前、並びに Day 2 の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、及び 24 時間後に BARS を測定した。
p: Day 1 の朝のミロガバリン投与前、並びに Day 2 の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、及び 24 時間後に VSS-SF を測定した。
q: 第 1 期のみ及び同意取得後のみ実施した。

12.1.1 被験者数の設定根拠

英国食事の影響試験（5.3.1.1-1）で、ミロガバリンの AUCinf 及び Cmax の被験者内変動係数は、それぞれ 7%及び 18%であった。本試験の AUCtau 及び Cmax の被験者内変動を英国食事の影響試験と同様であると仮定し、AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比（併用投与時／ミロガバリン単独投与時）の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内にある場合を相互作用なしと定義し、幾何平均値の比を 1.0 と仮定して、90%以上の検出力で統計学的に有意な相互作用がないと結論づけられる評価可能被験者数は 16 名と算出された。脱落を考慮し、20 名（各投与順序で 5 名）を登録することとした。

12.1.2 用法・用量の設定根拠

英国 P1 民族差 PK 試験（5.3.3.3-1）及び米国 P1 高齢者反復投与試験（5.3.3.3-3）の結果、並びに米国 DPNP P2 試験（5.3.5.1-4）で設定した投与量の情報も参考に、ミロガバリンの投与方法（10 mg 1 日 2 回を 3 回投与）を設定した。

米国 DPNP P2 試験では、高用量の初回投与量として 10 mg 1 日 2 回及び 15 mg 1 日 2 回投与（最初の 1 週間は 15 mg 1 日 1 回投与とし、2 週目から 15 mg 1 日 2 回投与に増量）を評価した。中枢神経系の副作用を抑制するためには漸増することが望ましいこと、3 回目投与後に中枢神経系副作用の発現率が最も高くなると予想されたこと、さらにミロガバリンを 1 日 2 回投与した米国 P1 高齢者反復投与試験で浮動性めまい及び傾眠の発現率が投与 2 日目に最も高くなり、投与 1 週間以内にこれらの有害事象で耐性が示される傾向が認められたことから、本試験ではミロガバリン 10 mg を 12 時間ごとに 3 回投与することとした。

ゾルピデムの投与量は、治療用量、かつゾルピデムとの相互作用試験で一般的に使用される投与量である 10 mg 単回投与を設定した。

12.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.12-3 に示す。

被験者の性別の内訳は女性が 65%（13/20）、男性が 35%（7/20）であった。人種の内訳は白人（18/20）が多く、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 名、その他 1 名であった。年齢の平均値は 33.0 歳、BMI の平均値は 23.6 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.12-3　被験者背景: オランダゾルピデム DDI 試験

項目（単位）		全被験者（n = 20）
年齢（歳）	平均値（SD）	33.0（12.35）
性別	男性	7（35.0）
	女性	13（65.0）
身長（cm）	平均値（SD）	171.2（10.79）
体重（kg）	平均値（SD）	69.63（9.975）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	23.58（2.720）
人種	白人	18（90.0）
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1（5.0）
	その他	1（5.0）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 15.1.3

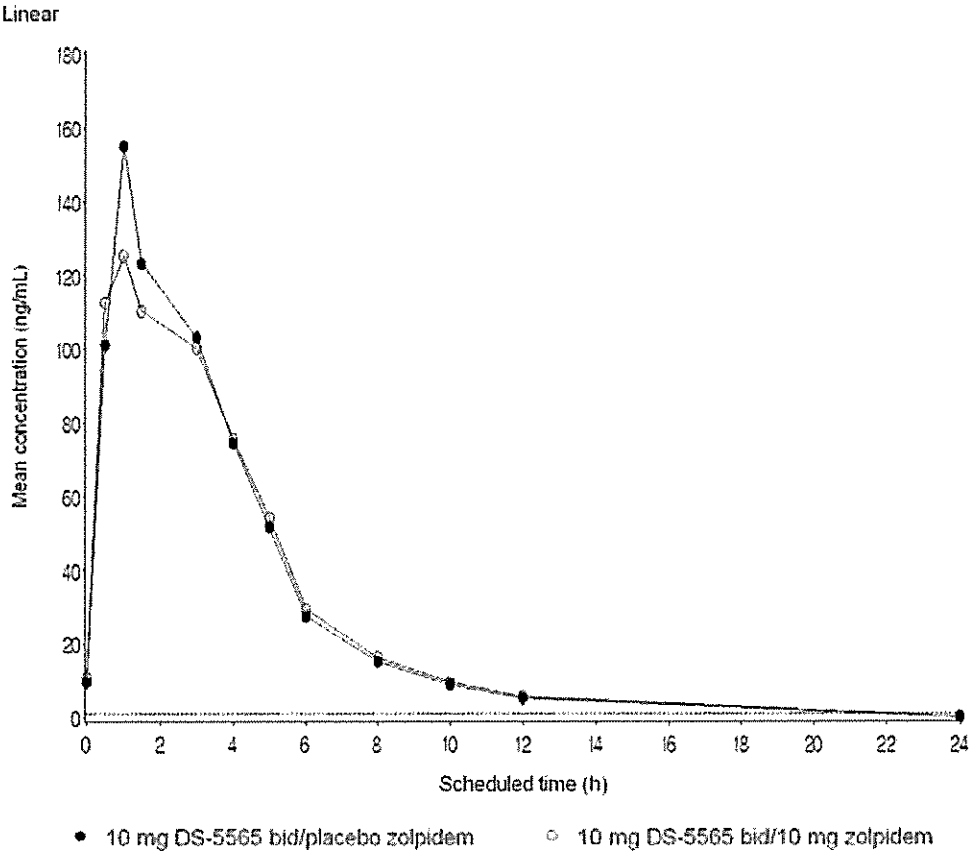
12.3 薬物動態の結果

12.3.1 ミロガバリンの薬物動態

ミロガバリン単独投与時及びゾルピデムとの併用投与時のミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.12-1 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-4 に示す。単独投与時と併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.12-5 に示す。

各投与方法で投与後、ミロガバリンは速やかに吸収され、Tmax の中央値は 1.00 時間であった。$T_{1/2}$ の算術平均値は、ゾルピデム併用の有無にかかわらず同様であった。ミロガバリンの AUCtau 及び Cmax は、単独投与時と併用投与時で同様であった。ミロガバリン単独投与時と比較し、ゾルピデム併用投与時のミロガバリンの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比の 90% CI は、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。

図 2.7.6.12-1　血漿中ミロガバリン濃度推移[a]: オランダゾルピデム DDI 試験



a: ミロガバリン投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3） Figure 9.1

表 2.7.6.12-4　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ[a]:
オランダゾルピデム DDI 試験

項目（単位）		ミロガバリン (n = 19)	ミロガバリン＋ゾルピデム (n = 19)
AUC_{tau}（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	531（106）	525（101）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	160（35.5）	141（26.4）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.00（0.500, 1.50）	1.00（0.500, 2.00）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	2.63（0.660）	2.64（0.587）

a: ミロガバリン投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3） Table 15.4.1.5

表 2.7.6.12-5　単独投与時とゾルピデム併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータの比較: オランダゾルピデム DDI 試験

項目（単位）	投与方法	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比[a]	比の 90% CI
AUCtau（ng·h/mL）	ミロガバリン＋ゾルピデム	513.95	0.99	0.97, 1.01
	ミロガバリン	517.65		
Cmax（ng/mL）	ミロガバリン＋ゾルピデム	138.83	0.89	0.82, 0.96
	ミロガバリン	156.12		

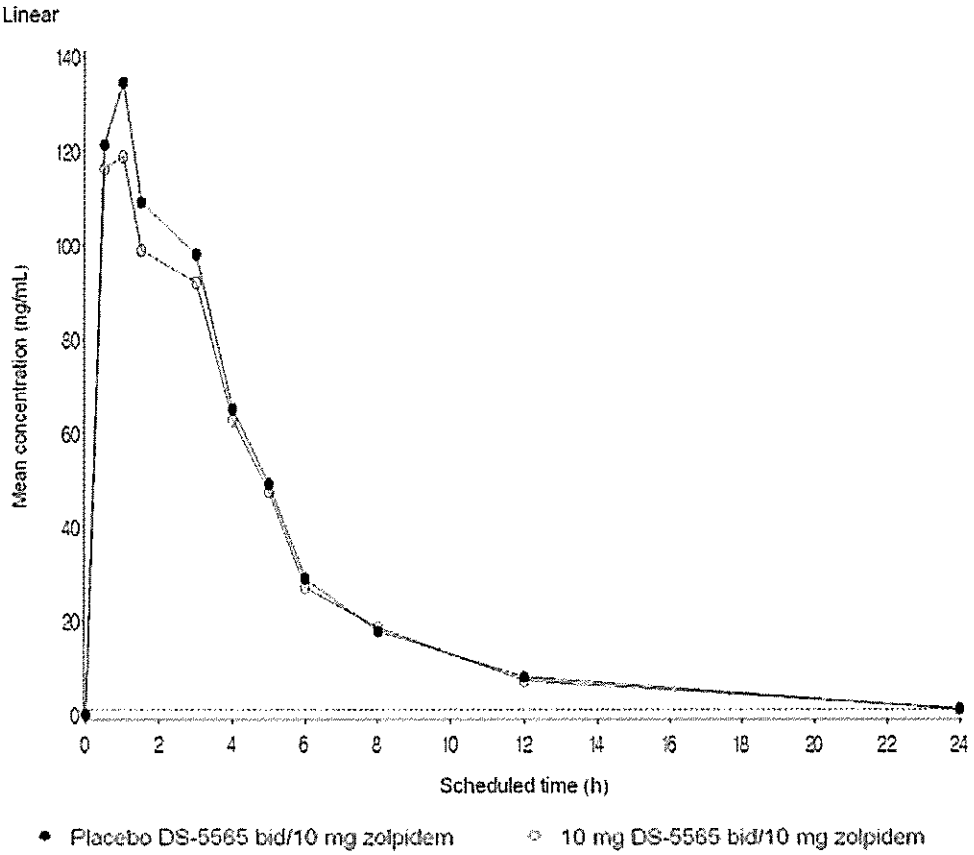
n = 19
a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 15.4.1.1

12.3.2 ゾルピデムの薬物動態

ゾルピデム単独投与時及びミロガバリンとの併用投与時のゾルピデムの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.12-2 に示す。また、ゾルピデムの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-6 に示す。単独投与時と併用投与時のゾルピデムの薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.12-7 に示す。

ゾルピデム 10 mg を単回投与後、ゾルピデムは速やかに吸収された。Tmax の中央値は、単独投与時及び併用投与時で同様であった。$T_{1/2}$ の算術平均値は、ミロガバリン併用の有無にかかわらず同様であった。ゾルピデムの AUCinf 及び Cmax は、単独投与時と併用投与時で同様であった。ゾルピデム単独投与時と比較し、ミロガバリン併用投与時のゾルピデムの AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比の 90% CI は、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。

図 2.7.6.12-2　血漿中ゾルピデム濃度推移 [a]: オランダゾルピデム DDI 試験



a: ミロガバリン又はミロガバリンプラセボ投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Figure 9.2

表 2.7.6.12-6　ゾルピデムの血漿中薬物動態パラメータ [a]:
オランダゾルピデム DDI 試験

項目（単位）		ゾルピデム (n = 19)	ミロガバリン+ゾルピデム (n = 19)
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	552（401）	548（415）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	538（389）	528（394）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	152（83.2）	145（67.7）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	0.517（0.500, 1.50）	0.550（0.500, 2.00）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	2.68（1.37）	2.51（1.34）

a: ミロガバリン又はミロガバリンプラセボ投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 15.4.1.6

表 2.7.6.12-7　単独投与時とミロガバリン併用投与時のゾルピデムの薬物動態パラメータの比較: オランダゾルピデム DDI 試験

項目（単位）	投与方法	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [a]	比の 90% CI
AUCinf（ng·h/mL）	ミロガバリン＋ゾルピデム	427.69	1.00	0.90, 1.12
	ゾルピデム	425.90		
Cmax（ng/mL）	ミロガバリン＋ゾルピデム	130.79	0.99	0.86, 1.14
	ゾルピデム	132.14		

n = 19
a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 15.4.1.2

12.4 薬力学の結果

12.4.1 Body Sway

Neurocom 社製 Basic Balance Master を用いて body sway（スコアが上昇するほど平衡機能が低い）を測定し、平衡機能を評価した。

プラセボ投与時と比較して、ミロガバリン単独投与時での body sway スコアのベースラインからの変化に違いはなく、ミロガバリンの body sway に対する影響は認められなかった。

ゾルピデム投与後、body sway スコアは速やかに上昇した。ゾルピデムによる body sway スコア上昇の程度及び期間に、ミロガバリンの併用投与による影響は認められなかった。

ゾルピデム単独投与時と比較し、ミロガバリン併用投与時で、投与後の各評価時点の body sway スコアに、統計学的な有意差は認められなかった。

12.4.2 Digit Symbol Substitution Test

注意に関連する客観的神経心理検査である DSST（スコアが低下するほど注意力が低い）を実施し、90 秒間の検査時間での正解数の合計を評価した。

ミロガバリン単独投与時では、DSST スコアに影響は認められず、ベースラインからの変化量は、プラセボ投与時の変化量と同様であった。

ゾルピデム投与後、正解数の平均値は、ベースラインより速やかに低下した。ゾルピデム投与後の DSST の推移及び低下量は、ミロガバリンの併用投与により変化しなかった。

ゾルピデム単独投与時と比較し、ミロガバリン併用投与時で、投与後の各評価時点の DSST に、統計学的な有意差は認められなかった。

12.4.3 Breif Ataxia Rating Scale

簡易運動失調評価尺度である BARS スコア（0～30、上昇するほど症状が重い）を用いて運動失調に対する影響を評価した。

ミロガバリン単独投与時では、BARS スコアに影響は認められず、ベースラインからの変化量は、プラセボ投与時の変化量と同様であった。

第 1 期（プラセボ投与）の投与 0.5 時間後にスコアが 1 を示した 1 名の被験者を除き、ミロガバリン単独投与時又はプラセボ投与時のスコアはいずれも正常（0）であった。ゾルピデ

ム投与後、BARS スコアの平均値は、投与 0.5 時間後にわずかに上昇した。投与 3 時間後まで平均値はベースラインと同様であった。

12.4.4 Vertigo Symptom Scale

めまい症状の程度を評価する簡易質問票である VSS-SF（スコアが上昇するほど症状が重い）を用いて、めまいに対する影響を評価した。

ミロガバリン単独投与時では、VSS スコアに影響は認められず、投与後の平均値は、プラセボ投与時の平均値と同様であった。

ゾルピデム投与後 VSS スコアの平均値はわずかに上昇し、上昇量はゾルピデム単独投与時とミロガバリン併用投与時で同様であった。

12.4.5 Bond and Lader Visual Analog Scale

気分や覚醒に関する 16 の質問票である Bond and Lader VAS（値が低下するほど、冷静性、満足度、又は覚醒度が低い）を用いて、自己評価による冷静性、満足度、及び覚醒度に対する影響を評価した。

ミロガバリンは、覚醒度の平均値に影響を及ぼさず、ミロガバリン単独投与時の平均値は、プラセボ投与時の平均値と同様であった。

ゾルピデム投与後に覚醒度の平均値は低下した。ミロガバリン併用投与時の低下量は、投与後 0.5～3 時間後まで統計学的に有意であり、ゾルピデム単独投与時では投与 0.5～1.5 時間後まで統計学的に有意であった。

すべての投与方法で、冷静性及び満足度の自己評価は同様であり、投与方法間で統計学的な有意差は認められなかった。

12.5 安全性の結果

12.5.1 有害事象・副作用の分析

12.5.1.1 有害事象発現状況

12.5.1.1.1 有害事象発現率

有害事象の発現状況を表 2.7.6.12-8 に示す。

有害事象発現率は、プラセボ投与時で 30.0%（6/20）、ミロガバリン単独投与時で 50.0%（10/20）、ゾルピデム単独投与時で 85.0%（17/20）、併用投与時で 95.0%（19/20）であった。ミロガバリン単独投与時と比較し、併用投与時で有害事象発現率が高かった。

ゾルピデム単独投与時と併用投与時では、有害事象発現率は同様であった。神経系障害の発現率は、ゾルピデム単独投与時と併用投与時で同様であったが、ミロガバリン単独投与時の発現率より高かった。ゾルピデム単独投与時よりも併用投与時で発現率が明らかに高くなった有害事象は、傾眠及び運動失調であった。

表 2.7.6.12-8　有害事象の発現状況: オランダゾルピデム DDI 試験

対象集団		プラセボ	ミロガバリン	ゾルピデム	ミロガバリン+ゾルピデム	合計
評価被験者数		20	20	20	20	20
発現被験者数（%）		6（30.0）	10（50.0）	17（85.0）	19（95.0）	20(100.0)
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
神経系障害	浮動性めまい	3（15.0）	6（30.0）	16（80.0）	15（75.0）	17（85.0）
	頭痛	6（30.0）	5（25.0）	9（45.0）	9（45.0）	13（65.0）
	傾眠	0	1（5.0）	2（10.0）	8（40.0）	10（50.0）
	平衡障害	0	0	6（30.0）	5（25.0）	9（45.0）
	運動失調	0	0	3（15.0）	5（25.0）	6（30.0）
	注意力障害	0	0	1（5.0）	2（10.0）	2（10.0）
	構語障害	0	0	0	2（10.0）	2（10.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	1（5.0）	3（15.0）	4（20.0）	2（10.0）	7（35.0）
	冷感	0	2（10.0）	3（15.0）	2（10.0）	6（30.0）
	無力症	0	1（5.0）	0	2（10.0）	3（15.0）
	カテーテル留置部位疼痛	1（5.0）	1（5.0）	0	0	2（10.0）
	胸部不快感	1（5.0）	0	0	0	1（5.0）
胃腸障害	悪心	2（10.0）	1（5.0）	4（20.0）	5（25.0）	8（40.0）
	鼓腸	1（5.0）	0	0	1（5.0）	1（5.0）
	腹痛	0	1（5.0）	0	0	1（5.0）
	裂肛	0	0	0	1（5.0）	1（5.0）
	下痢	0	1（5.0）	0	0	1（5.0）
	嘔吐	0	0	0	1（5.0）	1（5.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	しゃっくり	0	0	3（15.0）	4（20.0）	6（30.0）
	口腔咽頭痛	1（5.0）	0	0	1（5.0）	2（10.0）
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	1（5.0）	0	1（5.0）	0	2（10.0）
	鼻炎	0	0	0	1（5.0）	1（5.0）
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0	0	1（5.0）	2（10.0）	2（10.0）
生殖系および乳房障害	月経困難症	0	2（10.0）	1（5.0）	0	2（10.0）
皮膚および皮下組織障害	多汗症	0	0	0	1（5.0）	1（5.0）
	皮膚刺激	0	0	1（5.0）	0	1（5.0）
眼障害	衝動性眼球運動	0	0	0	1（5.0）	1（5.0）
代謝および栄養障害	食欲減退	0	0	0	1（5.0）	1（5.0）

MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 15.3.1.2

12.5.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象発現率は 20.0%（4/20）、軽度は 80.0%（16/20）であり、ほとんどの有害事象は軽度であった。中等度の有害事象はいずれもゾルピデム単独投与時又は併用投与時に認められた。

12.5.1.2　副作用発現状況

12.5.1.2.1　副作用発現率

副作用の発現状況を表 2.7.6.12-9 に示す。

副作用の発現率は、プラセボ投与時で 20.0%(4/20)、ミロガバリン単独投与時で 35.0%(7/20)、

ゾルピデム単独投与時で 80.0%（16/20）、併用投与時で 90.0%（18/20）であり、ゾルピデム単独投与時及び併用投与時に高かった。

ゾルピデム単独投与時よりも併用投与時で発現率が明らかに高くなった副作用は、傾眠及び運動失調であった。傾眠は、ミロガバリン単独投与時で 1 名、ゾルピデム単独投与時で 2 名に認められたのに対し、併用投与時では 8 名に認められた。運動失調は、ゾルピデム単独投与時で 3 名に認められたのに対し、併用投与時では 5 名に認められた。

表 2.7.6.12-9　副作用の発現状況: オランダゾルピデム DDI 試験

対象集団		プラセボ	ミロガバリン	ゾルピデム	ミロガバリン＋ゾルピデム	合計
評価被験者数		20	20	20	20	20
発現被験者数（%）		4（20.0）	7（35.0）	16（80.0）	18（90.0）	19（95.0）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
神経系障害	浮動性めまい	3（15.0）	5（25.0）	16（80.0）	15（75.0）	17（85.0）
	頭痛	4（20.0）	5（25.0）	6（30.0）	7（35.0）	11（55.0）
	傾眠	0	1（5.0）	2（10.0）	8（40.0）	10（50.0）
	平衡障害	0	0	6（30.0）	5（25.0）	9（45.0）
	運動失調	0	0	3（15.0）	5（25.0）	6（30.0）
	注意力障害	0	0	1（5.0）	2（10.0）	2（10.0）
	構語障害	0	0	0	2（10.0）	2（10.0）
胃腸障害	悪心	1（5.0）	1（5.0）	4（20.0）	4（20.0）	7（35.0）
	嘔吐	0	0	0	1（5.0）	1（5.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	0	1（5.0）	4（20.0）	1（5.0）	5（25.0）
	無力症	0	1（5.0）	0	1（5.0）	2（10.0）
眼障害	衝動性眼球運動	0	0	0	1（5.0）	1（5.0）

MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-3）Table 15.3.1.4

12.5.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

12.5.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

12.5.1.5　重要な有害事象

中止に至った有害事象及び他の臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

12.5.2 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査、もしくは尿検査の平均値に、治験薬投与に関連した明らかな変化は認められなかった。臨床的に有意な臨床検査値異常は認められなかった。

12.5.3 バイタルサイン

バイタルサインの平均値に治験薬投与に関連した明らかな変化は認められなかった。数名の被験者で血圧及び脈拍数に一過性の変化が認められたが、臨床的に有意とは判断されなかった。

12.5.4 心電図

心電図パラメータの平均値に、治験薬投与に関連した明らかな変化は認められなかった。いずれの被験者でも、QT 間隔、Bazett 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Bazett's formula: QTcB）、及び Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Fridericia's formula: QTcF）は 480 ms 未満であり、ベースラインからの変化量は 60 ms 未満であった。

12.5.5 Columbia Suicide Severity Rating Scale

自殺念慮及び自殺行為の評価尺度である C-SSRS を用いて、自殺傾向を評価した。スクリーニング時及び事後検査時にいずれの被験者でも C-SSRS の質問に対する回答は「いいえ」であり、試験前及び試験期間中に自殺念慮及び自殺行為は認められなかった。

12.6 結論

- ミロガバリンの薬物動態に及ぼすゾルピデム 10 mg の影響は認められなかった。ミロガバリン単独投与時と比較し、ゾルピデム併用投与時のミロガバリンの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比の 90% CI は、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。ミロガバリンの Tmax の中央値及び $T_{1/2}$ の算術平均値はミロガバリン単独投与時とゾルピデム併用投与時で同様であった。
- ミロガバリンとゾルピデムの併用投与により傾眠の発現率が高くなった。ゾルピデムの投与後、浮動性めまいが大多数の被験者で認められたが、その発現率及び重症度はミロガバリン併用による影響を受けなかった。
- ゾルピデムの薬物動態に及ぼすミロガバリン 10 mg の影響は認められなかった。ゾルピデム単独投与時と比較し、ミロガバリン併用投与時のゾルピデムの AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比の 90% CI は、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。ゾルピデムの Tmax の中央値、AUClast の算術平均値、及び $T_{1/2}$ の算術平均値はゾルピデム単独投与時とミロガバリン併用投与時で同様であった。
- ゾルピデムの薬力学作用は、body sway スコアの平均値のベースライン値からの上昇、DSST スコアの低下、及び覚醒度（自己評価）の低下で示され、いずれも速やかに作用発現し、その後回復した。ゾルピデム 10 mg の薬力学プロファイルに、ミロガバリン 10 mg 併用による影響は認められなかった。
- ゾルピデム単独投与時と比較し、ミロガバリン 10 mg 1 日 2 回併用投与の body sway

スコア、DSST スコア、及び Bond and Lader VAS に統計学的な有意差は認められず、ミロガバリン 10 mg とゾルピデム併用投与の薬力学的作用は、ゾルピデムによる作用と考えられた。

- 上記の結果に加え、併用投与時の臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、呼吸機能、又は C-SSRS にも臨床的に有意な所見は認められず、ミロガバリンとゾルピデムの併用投与は安全性に問題はないと考えられた。

13. DS-5565 第 I 相試験—A phase 1, randomized, double-blind drug-drug interaction study to assess the safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic effects of DS-5565 and tramadol when coadministered in healthy subjects—

……資料番号 5.3.3.4-4

13.1 試験方法

表 2.7.6.13-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概略: 米国トラマドール DDI 試験（1/4）

試験の目的	主要目的: 1) ミロガバリンとトラマドールを併用投与したときの安全性及び忍容性を、有害事象プロファイルに基づき評価する。 2) ミロガバリンの薬物動態に及ぼすトラマドールの影響を評価する。 3) トラマドールの薬物動態に及ぼすミロガバリンの影響を評価する。 副次目的: 1) O-デスメチルトラマドール（トラマドールの主たる代謝物）の薬物動態に及ぼすミロガバリンの影響を評価する。 2) トラマドールの薬力学作用に及ぼすミロガバリンの影響を評価する。 3) ミロガバリンの薬力学作用に及ぼすトラマドールの影響を評価する。 4) ミロガバリンとトラマドールを併用投与したときの安全性及び忍容性を、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見、及びコロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）に基づき評価する。 探索的目的: • ミロガバリンの代謝物の薬物動態を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の来院日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上 55 歳以下の健康な男女 2) 体格指数（body mass index: BMI）が 19.0 kg/m^2 以上 30.9 kg/m^2 以下の者 3) 妊娠の可能性がない女性の場合、以下のいずれかを満たすこと • 不妊手術（投与 6 ヵ月以上前に卵管結紮術もしくは両側卵巣又は子宮摘出術）を実施 • 投与 24 ヵ月以上前に自然閉経（無月経）となり、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）が 40 mIU/mL 以上 妊娠可能な女性の場合、スクリーニングの 3 ヵ月以上前からホルモン剤以外の避妊法を使用し、スクリーニングから治験薬最終投与 30 日後までは、使用中の避妊法に加え殺精子剤コンドームの併用に同意した者。ホルモン剤以外の避妊法には、子宮内避妊用具、バリア法、殺精子剤、及びこれらの併用を含むものとする。 4) 男性の場合、投与開始から最終投与 90 日後まで、コンドーム及び殺精子剤の使用に同意した者 5) 女性の場合、スクリーニング時及び各投与期の投与開始前日の血清妊娠検査が陰性である者 6) 試験期間中及び最終投与 4 週間後まで、血液、血漿、血小板、及びその他の血液成分を提供しないことに同意した者

表 2.7.6.13-1　試験方法の概略: 米国トラマドール DDI 試験（2/4）

選択基準・除外基準（つづき）	7)	男性の場合、試験期間中及び最終投与 90 日後まで、精子提供しないことに同意した者
	8)	投与開始 7 日前から試験期間中に、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、ザボン、及びダイダイを摂取しないことに同意した者
	9)	投与開始 2 日前から試験期間中に、アルコール、コーラ、茶、コーヒー、チョコレート、及びその他のカフェイン含有食品を摂取しないことに同意した者
	10)	スクリーニング時の既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図、血液生化学検査、血液学的検査、ウイルス学的検査、血液凝固検査、及び尿検査の結果に基づき、健康と判断された者
	11)	スクリーニング前に、文書による同意が得られた者。立会人の連署及び連署日も記入の上、被験者の署名日をもって同意文書を文書化する。被験者は適切な Health Insurance Portability and Accountability Act（HIPAA）承諾書にも署名及び署名日を記入する。
	2. 除外基準	
	1)	最大 2 mg／日のパラセタモールを除き、投与開始までの 14 日以内に、処方薬又は市販薬の全身又は局所投与を受けた者、もしくはハーブ系サプリメントを使用した者。投与開始までの 30 日以内にセントジョーンズワート（ヒペリシン）を使用した者
	2)	投与開始までの 30 日以内に、強力なチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）3A4/5 又は P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）の誘導剤又は阻害剤である処方薬もしくは市販薬（アジスロマイシン、dronedarone 等）を使用した者
	3)	投与開始までの 30 日以内にモノアミン酸化酵素阻害薬の投与を受けた者
	4)	投与開始までの 3 ヵ月以内に、経口、注射、又は皮下埋没型ホルモン剤による避妊法、もしくはホルモン補充療法を受けた女性
	5)	薬剤の経口吸収に影響を及ぼす可能性のある手術歴を有する者（胃バイパス術等。胆嚢切除及び虫垂切除は除く）
	6)	投与開始までの 56 日以内に、大量の献血をした者又は重大な失血があった者
	7)	投与開始までの 7 日以内に血漿成分献血を行った者
	8)	投与開始までの 30 日以内に輸血又は血液製剤の投与を受けた者
	9)	現在他の試験に参加している者、又は投与開始までの 30 日以内に他の試験に参加していた者
	10)	臨床検査値が基準値範囲外であり、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要であると判断された者
	11)	スクリーニング時のヘモグロビン値が施設基準値下限未満の者
	12)	アルコール摂取が週に 28 単位を超える男性又は週に 14 単位を超える女性、もしくは過去 2 年以内に重大なアルコール依存症又は薬物／化学物質乱用の既往歴がある者
	13)	投与開始までの 3 ヵ月以内にタバコ製品又はニコチン含有製品（ガム又はパッチタイプの禁煙補助薬等）を使用した者
	14)	スクリーニング時及び初回投与開始前の乱用薬物、コチニン、及びアルコール検査が陽性であった者
	15)	妊娠中（検査結果に基づく）又は授乳中の女性
	16)	投与開始までの 4 週以内に臨床的に重要な疾患を発症した者
	17)	B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）抗体が陽性の者
	18)	スクリーニング時に、10 分間仰臥位で安静後、1 分以上の間隔をおき 3 回連続で記録した心電図の Bazett 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Bazett's formula: QTcB）の平均値が 430 ms を超えた男性又は 450 ms を超えた女性

表 2.7.6.13-1　試験方法の概略: 米国トラマドール DDI 試験（3/4）

選択基準・除外基準（つづき）	19) スクリーニング時の既往歴、身体所見、臨床検査、又は 12 誘導心電図の結果から、臨床的に重要な肝疾患、腎疾患、心血管疾患（深部静脈血栓症又は肺塞栓等）、精神疾患、呼吸器疾患（睡眠時無呼吸症候群、重度の呼吸不全、喘息、又は慢性閉塞性肺疾患等）、代謝疾患、内分泌疾患、神経疾患（過去 6 ヵ月以内の一過性脳虚血発作又は脳卒中等）、感染症、消化器疾患（薬物の吸収に影響を及ぼす状態等）、血液疾患、癌疾患、網膜症等の既往歴又は合併症があると判断された者 20) 被験者の試験参加に影響を及ぼす可能性もしくは不要な危険性を引き起こす可能性のある急性又は慢性の疾患を有する者、もしくはその既往歴がある者 21) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 22) C-SSRS の回答内容に基づき、自殺傾向又は自殺企図の既往歴が認められた者 23) 薬剤（ペニシリンを除く）に対し重度の副作用を発現している者又はその既往歴がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、ガバペンチン、又はトラマドールに対し過敏症の既往歴がある者 24) 重症筋無力症、糖尿病、又は冠動脈性心疾患の合併、もしくは精神疾患の既往歴がある者 25) スクリーニング時に異常な心電図波形が認められ、正確な QT 間隔測定が困難と予想される者 26) 治験責任医師又は治験分担医師が本試験に参加すべきではないと判断した者 27) Clinical pharmacology unit（CPU）の被雇用者 28) 本試験の被験者の家族 29) 複数の錠剤の嚥下が困難な者
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 群 4 期クロスオーバー試験
被験者数	投与被験者: 32 名（各投与順序で 8 名） 完了被験者: 30 名 中止被験者: 2 名* 解析対象被験者 薬物動態: 32 名 薬力学　: 32 名 安全性　: 32 名 *: 家庭事情及び問題行動のため、各 1 名が試験を中止した。
治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F1S11T03） プラセボ錠（ロット番号 D5565F1H11T01）* トラマドール 50 mg 錠（ロット番号 3023007） *: 同一のプラセボ錠を、ミロガバリン 5 mg 錠及びトラマドール 50 mg 錠に対応するプラセボ錠として使用した。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概略: 米国トラマドール DDI 試験（4/4）

用法・用量 投与期間	ミロガバリン 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 2 日間、計 4 回経口投与した。投与 2 日目の朝、ミロガバリン 10 mg 又はプラセボの 3 回目の投与時に、トラマドール 100 mg 又はプラセボを単回経口投与した。 治験薬の組み合わせと 1 回投与量は以下の A、B、C、又は D とし、下表に従い投与した。各投与期の間には、6 日間以上の休薬期間を設けた。 A（プラセボ投与）　　：プラセボ B（ミロガバリン単独投与）：ミロガバリン 10 mg 及びプラセボ C（トラマドール単独投与）：プラセボ及びトラマドール 100 mg D（併用投与）　　：ミロガバリン 10 mg 及びトラマドール 100 mg

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期	被験者数
1	A	D	B	C	8
2	B	A	C	D	8
3	C	B	D	A	8
4	D	C	A	B	8

評価項目	1) 薬物動態 ミロガバリン、トラマドール、及び *O*-デスメチルトラマドールの薬物動態パラメータ 2) 薬力学 Bond and Lader 視覚的アナログ尺度（visual analog scale: VAS）、数字符号置換検査（digit symbol substitution test: DSST）、簡易運動失調評価尺度（brief ataxia rating scale: BARS）、及び vertigo symptom scale-short form（VSS-SF） 3) 安全性 有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、及び C-SSRS
評価スケジュール	表 2.7.6.13-2 参照
統計解析手法	ミロガバリンとトラマドールの併用投与が互いの薬物動態に及ぼす影響を、自然対数変換した評価項目に基づき、投与方法、投与順序、投与期、及び投与順序内でネストした被験者を固定効果とした分散分析モデルを用いて評価した。単独投与時に対する併用投与時の AUC（ミロガバリンの場合は AUClast 及び AUCtau、トラマドールの場合は AUCinf）及び Cmax の比の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内にあるとき、併用投与が薬物動態に及ぼす影響はないと判断した。Tmax 及び $T_{1/2}$ の投与方法間の差は、Hodges-Lehmann の推定値を用いて算出した。

表 2.7.6.13-2　評価スケジュール: 米国トラマドール DDI 試験（1/2）

時期	スクリーニング[a]	入院	第 1 期～第 4 期									退院／早期中止時
項目／Day	−21～−1	−2	−1[b]	1	2	3	4	5	6	7	8[c]	第 4 期 Day 8
同意取得	X											
入院		X										
選択・除外基準	X	X										
前治療／併用薬	X	X										
被験者背景	X											
既往歴／手術歴	X											
FSH[d]	X											
HIV／B 型・C 型肝炎	X											
薬物・アルコールスクリーニング	X	X[e]										
身体所見	X	X[e]									X	X
体重	X	X[e]										X
身長・BMI	X											
妊娠検査（血清）	X	X[e]									X	
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査[f]	X	X[e]				X						X
バイタルサイン（呼吸機能等）[g]	X	X[e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図[h]	X	X[e]		X	X	X						X

a: 投与開始 21 日前（Day −21）からスクリーニング期間とした。
b: 第 1 期のみ実施した。
c: 第 1～3 期に実施した。
d: 自然閉経の報告があった女性を対象とした。
e: 投与 2 日前（Day −2）又は投与前日（Day −1）に実施した。
f: Day −2 又は Day −1、投与 3 日目（Day 3［Day 2 の朝の投与 24 時間後］）、退院時（第 4 期投与 8 日目［Day 8］）又は早期中止時に測定した。
g: 呼吸数測定及びパルスオキシメトリをスクリーニング時、Day −2 又は Day −1、Day 1 及び Day 2（投与前、朝の投与約 1.5 及び 6 時間後）、Day 3（Day 2 の朝の投与約 24 時間後）、退院時（第 4 期 Day 8）又は早期中止時に測定した。血圧、心拍数、及び体温をスクリーニング時、Day −2 又は Day −1、Day 1 及び Day 2（投与前、朝の投与約 6 及び 12 時間後）、Day 3（Day 2 の朝の投与約 18 及び 24 時間後）、投与 4 日目（Day 4［Day 2 の朝の投与約 48 時間後）、Day 5～8 又は早期中止時に測定した。
h: スクリーニング時、Day −2 又は Day −1、Day 1 及び Day 2（投与前、朝の投与約 0.5 及び 1.5 時間後）、Day 3、退院時（第 4 期 Day 8）又は早期中止時に 3 回連続で測定した。

表 2.7.6.13-2　評価スケジュール: 米国トラマドール DDI 試験（2/2）

時期	スクリーニング	入院	第 1 期～第 4 期									退院／早期中止時
項目／Day	−21～−1	−2	−1	1	2	3	4	5	6	7	8	第 4 期 Day 8
C-SSRS	X											X
薬理遺伝学用検体				X[b]								
薬力学検査のトレーニング			X									
ミロガバリン又はプラセボ投与[i]				X	X							
トラマドール又はプラセボ投与[j]					X							
ミロガバリン薬物動態用採血[k]				X	X	X						
トラマドール薬物動態用採血[l]					X	X	X					
薬力学検査[m]				X	X	X	X					X
休薬[n]					X	X	X	X	X	X	X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

i: 無作為化計画に従い、ミロガバリン又はプラセボを Day 1 及び Day 2 の朝夕 2 回投与した。朝の投与は空腹状態で実施した。
j: 無作為化計画に従い、Day 2 の朝のミロガバリン又はプラセボ投与時に、トラマドール又はプラセボを空腹状態で投与した。
k: ミロガバリン薬物動態用の採血を Day 1 及び Day 2 の朝夕の投与前、並びに Day 2 の朝の投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、及び 24 時間後（Day 3）に実施した。
l: トラマドール及び *O*-デスメチルトラマドール薬物動態用の採血を Day 2 の朝の投与前、並びに投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 時間後（Day 3）及び 48 時間後（Day 4）に実施した。
m: 薬力学検査（Bond and Lader VAS、DSST、BARS、及び VSS-SF）を Day 1 及び Day 2 の朝の投与前、Day 2 の朝の投与 1、2、3、4、6、8、及び 12 時間後、24 時間後（Day 3）、及び 48 時間後（Day 4）に実施した。また、退院時（第 4 期 Day 8）にも実施した。
n: 各投与期の間に 6 日間以上の休薬期間を設けた。

13.1.1 被験者数の設定根拠

英国食事の影響試験（5.3.1.1-1）では、ミロガバリンの AUCinf 及び Cmax の被験者内変動係数は、それぞれ 7%及び 18%であった。過去に実施された生物学的同等性試験では、徐放性トラマドールの AUCtau 及び Cmax の被験者内変動係数はそれぞれ 17.7%及び 19.7%と報告されている。本試験での AUC 及び Cmax の被験者内変動係数について、ミロガバリンは英国食事の影響試験と同様、トラマドールはそれぞれ 20%及び 22%とし、幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）を 1.0 と仮定した。そのとき、85%の検出力をもってミロガバリンの AUClast、AUCtau、及び Cmax、並びにトラマドールの AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比の 90% CI が 0.80～1.25 に含まれ、統計学的に有意な薬物相互作用はないと結論付けるために、24 名の完了被験者（各投与順序で 6 名）が必要であった。さらに、脱落を考慮して、32 名の被験者（各投与順序で 8 名）を登録することとした。

13.1.2 用法・用量の設定根拠

ミロガバリンの投与回数は 1 日 2 回 2 日間（計 4 回）とし、3 回目投与後に中枢神経系副作用の発現率がピークになると想定した。ミロガバリン 1 日 2 回の反復投与試験（米国 P1 高齢者反復投与試験［5.3.3.3-3］）では、投与 2 日目で浮動性めまい及び傾眠の発現率がピークとなり、概ね投与開始 1 週間以内にこれらの有害事象に対する耐性の発現が認められた。

先行の試験では、ミロガバリン 15 mg を 1 日 2 回、7～14 日間投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。米国 DPNP P2 試験（5.3.5.1-4）では、高用量の初回投与量として 10 mg 1 日 2 回及び 15 mg 1 日 2 回投与（最初の 1 週間は 15 mg 1 日 1 回投与とし、2 週目から 15 mg 1 日 2 回投与に増量）を評価した。この試験結果から、ミロガバリンの定常状態での最大可能投与量は 15 mg 1 日 2 回（30 mg／日）と想定されたが、投与量漸増により中枢神経系の副作用発現が抑制されると考えられたため、本試験でのミロガバリンの投与量は 10 mg とした。

トラマドールの開始投与量は通常 50 mg 1 日 1 回又は 2 回で、必要に応じ最大 1 日投与量 400 mg（100 mg 1 日 4 回）まで漸増する。このため、本試験でのトラマドールの投与量は、最大投与量の 1 回投与量である 100 mg とした。

13.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.13-3 に示す。

被験者の性別の内訳は男性 26 名（81.3%）、女性 6 名（18.8%）であった。人種の内訳は黒人又はアフリカ系アメリカ人が 20 名と多く、白人が 8 名、混血が 2 名、ハワイ人又は他の太平洋諸島人が 2 名であった。被験者の平均年齢は 34.4 歳、BMI の平均値は 25.9 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.13-3 被験者背景: 米国トラマドール DDI 試験

項目（単位）		投与順序 1 (n = 8)	2 (n = 8)	3 (n = 8)	4 (n = 8)	全被験者 (n = 32)
年齢（歳）	平均値（SD）	37.6（11.11）	36.6（10.93）	28.1（8.90）	35.4（7.87）	34.4（10.05）
性別	男性	6（75.0）	6（75.0）	6（75.0）	8（100.0）	26（81.3）
	女性	2（25.0）	2（25.0）	2（25.0）	0	6（18.8）
身長（cm）	平均値（SD）	172.6（8.37）	176.3（13.84）	170.6（9.75）	181.1（6.20）	175.2（10.28）
体重（kg）	平均値（SD）	83.74（10.854）	81.44（12.478）	73.88（7.900）	79.31（12.427）	79.59（11.157）
BMI (kg/m^2)	平均値（SD）	27.975（1.6751）	26.226（3.1925）	25.430（2.6229）	24.070（2.6661）	25.925（2.8553）
人種	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5（62.5）	4（50.0）	6（75.0）	5（62.5）	20（62.5）
	複数人種	0	0	1（12.5）	1（12.5）	2（6.3）
	ハワイ人又は他の太平洋諸島人	0	2（25.0）	0	0	2（6.3）
	白人	3（37.5）	2（25.0）	1（12.5）	2（25.0）	8（25.0）
民族	ヒスパニック系又はラテン系	0	4（50.0）	2（25.0）	1（12.5）	7（21.9）
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	8（100.0）	4（50.0）	6（75.0）	7（87.5）	25（78.1）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-4）Table 7.1

13.3 薬物動態の結果

13.3.1 ミロガバリンの薬物動態

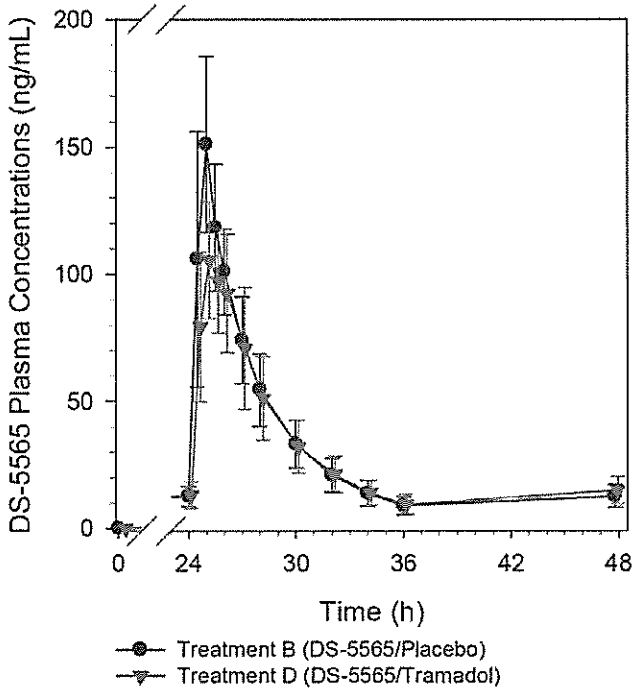
ミロガバリン単独投与時及びトラマドールとの併用投与時のミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.13-1 に、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-4 に示す。単独投与時と併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータについて、AUCtau、AUClast、及び Cmax の比較結果を表 2.7.6.13-5 に、Tmax 及び $T_{1/2}$ の比較結果を表 2.7.6.13-6 に示す。

AUCtau 及び AUClast に、単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI はいずれのパラメータも 0.80～1.25 の範囲内であった。一方、Cmax の幾何平均値は単独投与時と比較して併用投与時に低下した。幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲外であった。

Hodges-Lehmann 推定値の 90% CI に基づき評価した結果、Tmax 及び $T_{1/2}$ の中央値に単独投与時と併用投与時で大きな差は認められなかったが、$T_{1/2}$ の 90% CI は 0 を含まなかった。

以上の薬物動態パラメータの結果から、併用投与時にミロガバリンの Cmax の低下が認められたものの、併用投与による大きな影響はないと考えられた。

図 2.7.6.13-1 血漿中ミロガバリン濃度推移[a]: 米国トラマドール DDI 試験



算術平均値 (SD)
a: ミロガバリン投与 2 日目
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.4-4) Figure 9.1

表 2.7.6.13-4 ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ[a]: 米国トラマドール DDI 試験

項目 (単位)		ミロガバリン (n = 32)	ミロガバリン + トラマドール (n = 30)
AUCtau (ng·h/mL)	算術平均値 (SD)	567 (110.8)	503 (130.7)
AUClast (ng·h/mL)	算術平均値 (SD)	695 (151.4)	648 (173.9)
Cmax (ng/mL)	算術平均値 (SD)	156 (33.4)	111 (22.1)
Tmax (h)	中央値(最小値, 最大値)	1.00 (0.50, 3.00)	1.00 (0.50, 2.00)
$T_{1/2}$ (h)	算術平均値 (SD)	3.16 (0.495)	3.38 (0.465)

a: ミロガバリン投与 2 日目
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.4-4) Table 9.1

表 2.7.6.13-5 単独投与時と併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータの比較 : 米国トラマドール DDI 試験

項目 (単位)	投与方法	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比[a]	比の 90% CI
AUCtau (ng·h/mL)	ミロガバリン + トラマドール ミロガバリン	6.180 6.323	0.8673	0.8356, 0.9002
AUClast (ng·h/mL)	ミロガバリン + トラマドール ミロガバリン	6.434 6.523	0.9148	0.8877, 0.9527
Cmax (ng/mL)	ミロガバリン + トラマドール ミロガバリン	4.694 5.028	0.7159	0.6749, 0.7593

a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.4-4) Table 9.2

表 2.7.6.13-6 単独投与時と併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータのノンパラメトリック解析: 米国トラマドール DDI 試験

項目（単位）	中央値		Hodges-Lehmann 推定値（90% CI）
	ミロガバリン	ミロガバリン＋トラマドール	（ミロガバリン＋トラマドール）－ミロガバリン
Tmax（h）	1.000	1.000	0.0083（0.000, 0.250）
$T_{1/2}$（h）	3.130	3.327	0.1712（0.060, 0.340）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-4） Table 9.3

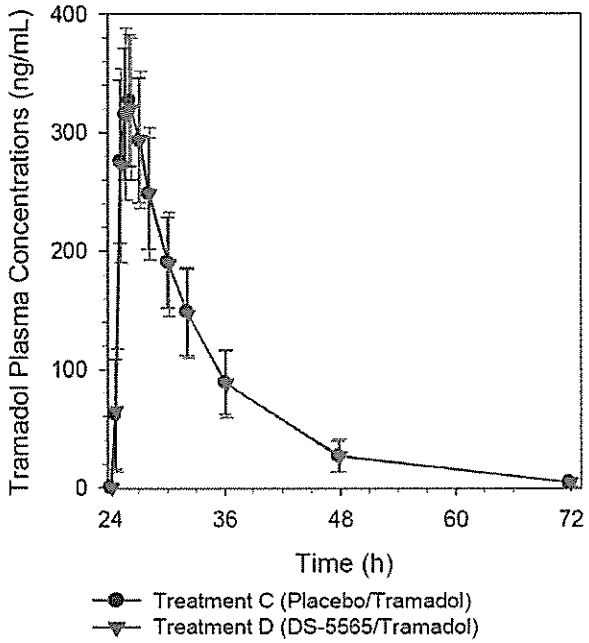
13.3.2 トラマドールの薬物動態

トラマドール単独投与時及びミロガバリンとの併用投与時のトラマドールの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.13-2 に、トラマドールの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-7 に示す。単独投与時と併用投与時のトラマドールの薬物動態パラメータについて、AUClast、AUCinf、及び Cmax の比較結果を表 2.7.6.13-8 に、Tmax 及び $T_{1/2}$ の比較結果を表 2.7.6.13-9 にそれぞれ示す。

AUClast、AUCinf、及び Cmax に、単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI はいずれのパラメータも 0.80～1.25 の範囲内であった。

Hodges-Lehmann 推定値の 90% CI に基づき評価した結果、Tmax 及び $T_{1/2}$ の中央値に単独投与時と併用投与時で大きな差はなく、統計学的有意差は認められなかった。

図 2.7.6.13-2　血漿中トラマドール濃度推移 [a]: 米国トラマドール DDI 試験



算術平均値（SD）
a: ミロガバリン又はプラセボ投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-4）Figure 9.2

表 2.7.6.13-7　トラマドールの血漿中薬物動態パラメータ [a]: 米国トラマドール DDI 試験

項目（単位）		トラマドール (n = 31)	ミロガバリン＋トラマドール (n = 29)
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	3293（844.2）	3286（931）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	3352（874.1）	3349（967.2）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	338（55.2）	334（68.0）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	2.00（1.00, 3.00）	2.00（1.00, 3.02）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	7.81（1.53）	7.81（1.72）

a: ミロガバリン又はプラセボ投与 2 日目
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-4）Table 9.4

表 2.7.6.13-8　単独投与時と併用投与時のトラマドールの薬物動態パラメータの比較
：米国トラマドール DDI 試験

項目（単位）	投与方法	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [a]	比の 90% CI
AUClast（ng·h/mL）	ミロガバリン＋トラマドール トラマドール	8.064 8.066	0.9983	0.9636, 1.0342
AUCinf（ng·h/mL）	ミロガバリン＋トラマドール トラマドール	8.082 8.084	0.9983	0.9628, 1.0350
Cmax（ng/mL）	ミロガバリン＋トラマドール トラマドール	5.801 5.809	0.9920	0.9485, 1.0375

a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-4）Table 9.5

表 2.7.6.13-9 単独投与時と併用投与時のトラマドールの薬物動態パラメータのノンパラメトリック解析: 米国トラマドール DDI 試験

項目（単位）	中央値		Hodges-Lehmann 推定値（90% CI）
	トラマドール	ミロガバリン＋トラマドール	（ミロガバリン＋トラマドール）－トラマドール
Tmax（h）	2.000	2.000	0.000（−0.250, 0.250）
$T_{1/2}$（h）	7.708	7.694	0.0473（−0.178, 0.246）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-4）Table 9.6

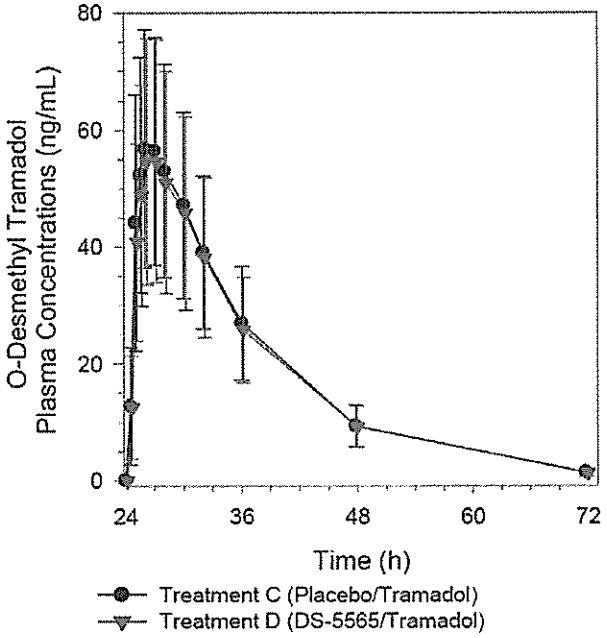
13.3.3 O-デスメチルトラマドールの薬物動態

トラマドール単独投与時及びミロガバリンとの併用投与時の *O*-デスメチルトラマドールの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.13-3 に、*O*-デスメチルトラマドールの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-10 に示す。単独投与時と併用投与時の *O*-デスメチルトラマドールの薬物動態パラメータについて、AUClast、AUCinf、及び Cmax の比較結果を表 2.7.6.13-11 に、Tmax 及び $T_{1/2}$ の比較結果を表 2.7.6.13-12 にそれぞれ示す。

AUClast、AUCinf、及び Cmax に、単独投与時と併用投与時で大きな違いは認められなかった。幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI はいずれのパラメータも 0.80～1.25 の範囲内であった。

Hodges-Lehmann 推定値の 90% CI に基づき評価した結果、Tmax 及び $T_{1/2}$ の中央値に単独投与時と併用投与時で大きな差はなく、統計学的有意差は認められなかった。

図 2.7.6.13-3 血漿中 O-デスメチルトラマドール濃度推移[a]: 米国トラマドール DDI 試験



算術平均値 (SD)
a: ミロガバリン又はプラセボ投与 2 日目
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.4-4) Figure 9.3

表 2.7.6.13-10 O-デスメチルトラマドールの血漿中薬物動態パラメータ[a]: 米国トラマドール DDI 試験

項目 (単位)		トラマドール (n = 31)	ミロガバリン + トラマドール (n = 29)
AUClast (ng·h/mL)	算術平均値 (SD)	844 (275.6)	817 (272.5)
AUCinf (ng·h/mL)	算術平均値 (SD)	861 (279.0)	833 (275.0)
Cmax (ng/mL)	算術平均値 (SD)	59.3 (22.84)	57.0 (21.77)
Tmax (h)	中央値(最小値, 最大値)	2.00 (1.00, 3.02)	2.02 (1.00, 4.00)
$T_{1/2}$ (h)	算術平均値 (SD)	8.32 (1.398)	8.42 (1.450)

a: ミロガバリン又はプラセボ投与 2 日目
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.4-4) Table 9.7

表 2.7.6.13-11 単独投与時と併用投与時の O-デスメチルトラマドールの薬物動態パラメータの比較: 米国トラマドール DDI 試験

項目 (単位)	投与方法	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比[a]	比の 90% CI
AUClast (ng·h/mL)	ミロガバリン + トラマドール トラマドール	6.651 6.674	0.9768	0.9554, 0.9987
AUCinf (ng·h/mL)	ミロガバリン + トラマドール トラマドール	6.673 6.695	0.9775	0.9565, 0.9990
Cmax (ng/mL)	ミロガバリン + トラマドール トラマドール	3.969 3.993	0.9758	0.9409, 1.0120

a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書 (5.3.3.4-4) Table 9.8

表 2.7.6.13-12 単独投与時と併用投与時の O-デスメチルトラマドールの薬物動態パラメータのノンパラメトリック解析: 米国トラマドール DDI 試験

項目（単位）	中央値		Hodges-Lehmann 推定値（90% CI）
	トラマドール	ミロガバリン＋トラマドール	（ロガバリン＋トラマドール）－トラマドール
Tmax（h）	2.000	2.017	0.0083（−0.017, 0.500）
$T_{1/2}$（h）	8.203	8.260	0.1422（−0.102, 0.329）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-4）Table 9.9

13.4 薬力学の結果

13.4.1 Digit Symbol Substitution Test

注意に関連する客観的神経心理検査である DSST（スコアが低下するほど注意力が低い）を実施し、90 秒間の検査時間での正解数の合計を評価した。

全般的に、プラセボ投与時でも DSST スコアはベースラインからわずかな上昇が認められた。トラマドール単独投与時及び併用投与時では DSST スコアの一過性の低下が認められ、併用投与時でより大きく低下した。投与 72 時間後（トラマドール投与 48 時間後及びミロガバリン最終投与 36 時間後）では、すべての投与方法で DSST スコアがベースラインより増加した。これらの DSST スコアのベースラインからの変化量について、いずれの評価時点でも投与方法間で統計学的有意差は認められなかった。

13.4.2 Brief Ataxia Rating Scale

簡易運動失調評価尺度である BARS（スコアが上昇するほど症状が重い）を用いて運動失調に対する影響を評価した。

ミロガバリン単独投与時及び併用投与時で BARS スコアの一過性の上昇が認められたが、プラセボ投与時でも一過性の BARS スコアの変動が認められたことから、治験薬投与に伴う特定の傾向を示すものではないと考えられた。併用投与時では投与 32 時間後（投与 2 日目の朝の投与 8 時間後）に最も高いピークが認められた。同時点で、ミロガバリン単独投与時と併用投与時、及びトラマドール単独投与時と併用投与時との間に統計学的有意差が認められたが、ミロガバリン単独投与時、トラマドール単独投与時、及びプラセボ投与時での違いは認められなかった。

13.4.3 Vertigo Symptom Scale

めまい症状の程度を評価する簡易質問票である VSS-SF（スコアが上昇するほど症状が重い）を用いて、VSS-SF の合計スコア及び 2 つのサブスケール（前庭平衡症状［VSS-vertigo-balance: VSS-V］及び自律神経症状［VSS-autonomic-anxiety: VSS-A］）のスコアを評価した。

プラセボ投与時と比較して、トラマドール単独投与時及び併用投与時では、いずれのスコアの平均値もベースラインから明らかに上昇した。プラセボ投与時と比較して、ミロガバリン単独投与時では VSS-SF の合計スコア及び VSS-V サブスコアがわずかに上昇した。プラセ

ボ投与時と比較して統計学的に有意に上昇した時期は、トラマドール単独投与時ではVSS-Vサブスコアが投与26～36時間後まで（投与2日目の朝の投与2～12時間後）、VSS-SFの合計スコアが27、28、32、及び36時間後（投与2日目の朝の投与3、4、6、及び12時間後）、VSS-Aサブスコアが投与27時間後（投与2日目の朝の投与3時間後）であった。トラマドール単独投与時と比較して統計学的に有意に上昇した時期は、併用投与時ではVSS-Vサブスコアが投与30時間後（投与2日目の朝の投与6時間後）、VSS-Aサブスコアが投与27時間後（投与2日目の朝の投与3時間後）であった。他の評価時点では、投与方法間で統計学的有意差は認められなかった。いずれの投与方法でも、投与48時間後までにはVSSスコアはベースライン付近に回復した。

13.4.4 Bond and Lader Visual Analog Scale

気分や覚醒に関する16の質問票であるBond and Lader VAS（値が低下するほど、冷静性、満足度、又は覚醒度が低い）を用いて、自己評価により冷静性、満足感、及び覚醒度に対する影響を評価した。

覚醒度及び満足感について、経時推移及び投与方法間で特定の傾向は認められなかった。冷静性について、トラマドール単独投与時及び併用投与時で一過性のわずかな上昇が認められた。ミロガバリン単独投与時と比較して、併用投与時では投与47時間後（投与3日目、投与2日目の朝の投与23時間後）に有意な冷静性の低下が認められたが、これ以外に投与方法間で統計学的有意差は認められなかった。

13.5 安全性の結果

13.5.1 有害事象・副作用の分析

13.5.1.1 有害事象発現状況

13.5.1.1.1 有害事象発現率

有害事象の発現状況を表 2.7.6.13-13に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ投与時で19.4%（6/31）、ミロガバリン単独投与時で28.1%（9/32）、トラマドール単独投与時で29.0%（9/31）、併用投与時で30.0%（9/30: うち3名はミロガバリンのみ投与後に発現）であった。併用投与時の有害事象の発現率は、ミロガバリン単独投与時及びトラマドール単独投与時との比較では大きな違いが認められず、プラセボ投与時との比較ではわずかな増加が認められた。一方、併用投与時の有害事象の発現件数は、ミロガバリン単独投与時、トラマドール単独投与時、及びプラセボ投与時のいずれとの比較でも2倍以上に増加した。発現率の高かった有害事象は悪心及び頭痛であり、いずれも併用投与時の発現率が高かった。また、器官別大分類では胃腸障害及び神経系障害の発現率が高かった。

表 2.7.6.13-13 有害事象の発現状況: 米国トラマドール DDI 試験

対象集団		プラセボ	ミロガバリン	トラマドール	ミロガバリン＋トラマドール	合計
評価被験者数		31	32	31	30	32
発現被験者数（%）		6（19.4）	9（28.1）	9（29.0）	9（30.0）	20（62.5）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
眼障害	眼痛	0	0	0	1（3.3）	1（3.1）
	眼そう痒症	1（3.2）	1（3.1）	0	0	1（3.1）
胃腸障害	腹部不快感	1（3.2）	1（3.1）	0	1（3.3）	3（9.4）
	下痢	1（3.2）	1（3.1）	0	0	2（6.3）
	悪心	0	0	3（9.7）	6（20.0）	8（25.0）
	嘔吐	0	0	1（3.2）	3（10.0）	3（9.4）
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	0	0	1（3.2）	1（3.3）	2（6.3）
	異常感	0	1（3.1）	0	0	1（3.1）
	埋込み部位疼痛	0	1（3.1）	0	0	1（3.1）
感染症および寄生虫症	麦粒腫	1（3.2）	0	0	0	1（3.1）
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0	0	1（3.2）	0	1（3.1）
	四肢痛	0	0	0	1（3.3）	1（3.1）
神経系障害	浮動性めまい	0	2（6.3）	1（3.2）	1（3.3）	3（9.4）
	頭痛	0	1（3.1）	1（3.2）	2（6.7）	4（12.5）
	錯感覚	0	0	1（3.2）	1（3.3）	1（3.1）
	失神寸前の状態	1（3.2）	0	1（3.2）	0	2（6.3）
	傾眠	0	2（6.3）	0	0	2（6.3）
精神障害	高揚状態	0	1（3.1）	0	2（6.7）	2（6.3）
	悲嘆反応	0	0	0	1（3.3）	1（3.1）
	不眠症	0	0	1（3.2）	0	1（3.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	1（3.2）	0	0	0	1（3.1）
	咽喉刺激感	1（3.2）	0	0	1（3.3）	2（6.3）
皮膚および皮下組織障害	多汗症	0	0	1（3.2）	0	1（3.1）
	光線過敏性反応	0	1（3.1）	0	0	1（3.1）
	丘疹性皮疹	0	0	1（3.2）	0	1（3.1）
血管障害	蒼白	0	0	0	1（3.3）	1（3.1）

MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-4） Table 10.1, Table 10.2

13.5.1.1.2 **重症度別の有害事象発現率**

重症度別の有害事象の発現率は、軽度が 62.5%（20/32）、中等度が 18.8%（6/32）であり、重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象の内訳は、悪心、失神寸前の状態、頭痛、傾眠、浮動性めまい、及び悲嘆反応であった。

13.5.1.2 **副作用発現状況**

13.5.1.2.1 **副作用発現率**

副作用の発現状況を表 2.7.6.13-14 に示す。

副作用の発現率は、ミロガバリン単独投与時で 15.6%（5/32）、トラマドール単独投与時で 19.4%（6/31）、併用投与時で 23.3%（7/30）であった。

表 2.7.6.13-14 副作用の発現状況: 米国トラマドール DDI 試験

対象集団		プラセボ	ミロガバリン	トラマドール	ミロガバリン＋トラマドール	合計
評価被験者数		31	32	31	30	32
発現被験者数（%）		0	5（15.6）	6（19.4）	7（23.3）	13（40.6）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
胃腸障害	悪心	0	0	3（9.7）	6（20.0）	8（25.0）
	嘔吐	0	0	1（3.2）	3（10.0）	3（9.4）
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	0	1（3.1）	0	0	1（3.1）
神経系障害	浮動性めまい	0	1（3.1）	1（3.2）	1（3.3）	3（9.4）
	頭痛	0	0	1（3.2）	2（6.7）	3（9.4）
	錯感覚	0	0	1（3.2）	1（3.3）	1（3.1）
	傾眠	0	2（6.3）	0	0	2（6.3）
精神障害	高揚状態	0	1（3.1）	0	2（6.7）	2（6.3）
	不眠症	0	0	1（3.2）	0	1（3.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉刺激感	0	0	0	1（3.3）	1（3.1）
皮膚および皮下組織障害	多汗症	0	0	1（3.2）	0	1（3.1）
血管障害	蒼白	0	0	0	1（3.3）	1（3.1）

MedDRA/J V.14.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-4） Table 10.1, Table 15.3.1.4

13.5.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

13.5.1.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

13.5.1.5 重要な有害事象

試験中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった。

13.5.2 臨床検査値

治験薬投与後、多くの被験者で総蛋白の減少が認められたが、いずれも有害事象とは判断されなかった。いずれの項目でも、臨床的に有意なベースラインからの変化は認められなかった。

13.5.3 バイタルサイン

臨床的に有意な変化は認められなかった。

13.5.4 心電図

心電図では臨床的に有意な所見は認められなかった。治験薬投与後、QTcB 及び Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Fridericia's formula: QTcF）はいずれも 450 ms 以下であった。QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化量の多くは 30 ms 未満であり、いずれの投与方法でもベースラインからの延長は 60 ms 未満であった。

13.5.5 身体所見

臨床的に有意な身体所見は認められなかった。

13.5.6 Columbia-Suicide Severity Rating Scale

自殺念慮及び自殺行為の評価尺度である C-SSRS を用いて、自殺傾向を評価した。いずれの被験者でも、本試験期間中に自殺念慮及び自殺行為は認められなかった。

13.6 結論

- 有害事象の評価に基づき、健康被験者に対するミロガバリンとトラマドールの併用投与時の安全性に問題は認められず、忍容性が高いと考えられた。
- ミロガバリンとトラマドールの併用投与時の臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及び C-SSRS に、臨床的に有意な所見は認められなかった。
- ミロガバリン単独投与時と比較して、トラマドール 100 mg 単回併用投与時でミロガバリンの AUCtau 及び AUClast に影響は認められず、併用投与による大きな影響はない

と考えられた。

- トラマドール単独投与時と比較して、ミロガバリン 10 mg 反復併用投与時でトラマドールの薬物動態に影響は認められなかった。
- トラマドール単独投与時と比較して、ミロガバリン 10 mg 反復併用投与時で *O*-デスメチルトラマドールの薬物動態に影響は認められなかった。
- トラマドール単独投与時及び併用投与時で認められた一過性のわずかな低下を除き、いずれの評価時点でも、投与方法間で DSST スコアのベースラインからの変化に有意な違いは認められなかった。
- トラマドール単独投与時及び併用投与時で、投与約 24 時間後に VSS-SF の合計スコア、VSS-A サブスコア、及び VSS-V サブスコアのベースラインからの上昇が認められた。いくつかの評価時点では、プラセボ投与時と比較して統計学的に有意に上昇した。ミロガバリン単独投与時ではベースラインからの一過性のわずかな上昇が認められた。
- Bond and Lader VAS を用いて評価した覚醒度、並びに冷静性及び満足感に、投与方法間で一貫したベースラインからの変化はなかった。ミロガバリン単独投与時と比較して、併用投与時では投与 47 時間後のみに有意な冷静性スコアの低下が認められたが、これ以外に投与方法間で統計学的有意差は認められなかった。
- 上記の薬力学評価結果から、併用投与による薬力学作用に大きな影響は認められなかった。

14. DS-5565 第 I 相試験—A phase 1, three-part, three-period, open label, randomized, single dose, crossover interaction study, in healthy male subjects, to investigate the potential for a pharmacokinetic drug-drug interaction after co-administration of DS-5565 and metformin—

……資料番号 5.3.3.4-5

14.1 試験方法

表 2.7.6.14-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概略: インドメトホルミン DDI 試験（1/3）

試験の目的	主要目的: 1)　メトホルミンの血漿中薬物動態に及ぼすミロガバリンの影響を評価する。 2)　ミロガバリンの血漿中薬物動態に及ぼすメトホルミンの影響を評価する。 副次目的: • 健康男性被験者にミロガバリン及びメトホルミンを単回併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1.　選択基準 1)　18 歳以上 55 歳以下の健康な男性 2)　体格指数（body mass index: BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 3)　スクリーニング時及び各投与期の投与前日の乱用薬物に対する尿検査が陰性の者 4)　各投与期の投与前日のアルコール検査が陰性の者 5)　初回投与から最終投与 90 日後まで性交時にコンドーム及び殺精子剤を使用することに同意した者 6)　登録前に、既往歴、身体所見、臨床検査、及び心電図の結果に基づき、臨床的に重要な異常がなく健康と判断された者 7)　説明文書・同意文書を読み、治験責任医師、治験分担医師、又はその代理人と試験内容について話し合う機会を得た後に、文書により試験参加に同意した者 2.　除外基準 1)　既往歴、身体所見、心電図、又は臨床検査の結果から、本試験の目的を妨げる又は被験者の安全性に影響を及ぼす可能性のある臨床的に重要な異常のある者 2)　被験者の試験参加に影響を及ぼす可能性もしくは不要な危険性を引き起こす可能性のある急性又は慢性疾患を有する者、もしくは慢性疾患の既往歴がある者 3)　肝疾患、呼吸器疾患、腎機能障害、糖尿病、冠動脈性心疾患、又は精神疾患の既往歴がある者 4)　臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 5)　振戦及び神経学的疾患の既往歴がある者 6)　薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある手術歴（胃バイパス手術等）を有する、又は医学的状態にある者

表 2.7.6.14-1　試験方法の概略: インドメトホルミン DDI 試験（2/3）

選択基準・除外基準（つづき）	7) 薬剤（ペニシリンを除く）に対し重度の副作用を発現している者又はその既往歴がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、ガバペンチン、又はメトホルミンに対し過敏症の既往歴がある者 8) ヘモグロビン値が 8.1 mmol/L（13.0 g/dL）未満の者 9) 初回投与までの 2 年以内に薬物乱用又はアルコール依存症の合併症又は既往歴がある者、もしくはアルコール摂取が週に 21 単位を超える者 10) スクリーニング時及び入院時の ALT（GPT）、AST（GOT）、又はビリルビンが基準値の 2 倍を超える者 11) 1 日に 10 本を超えるタバコかそれに相当する量を喫煙する者、及び喫煙者である場合、入院期間中、禁煙できない者 12) 治験薬投与までの 2 週間以内に、ビタミン剤と漢方薬を含む処方薬又は市販薬を使用した者（パラセタモール 1 日 3 g 及びアスピリン 1 日 1.5 g までは使用可とした） 13) 入院までの 21 日以内に、強力なチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）の誘導剤又は阻害剤であることが知られている薬剤を使用した者 14) 入院までの 21 日以内及び入院期間中、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、ザボン、又はダイダイを摂取した者 15) B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、抗 C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体、もしくは抗ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）1 又は 2 抗体の血清学的検査が陽性の者 16) 過去 3 ヵ月以内に献血等で 450 mL を超える失血があった者 17) 治験薬投与までの 3 ヵ月以内に他の治験薬／医療機器の試験に参加した者 18) 被験者又はパートナーが適切な避妊方法を使用しない者 19) 投与期間中に使用されるいずれかの製品に対し過敏症を有する者
試験デザイン	無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー試験
被験者数	投与被験者　: 21 名（各投与順序で 7 名） 完了被験者　: 21 名 中止被験者　: 0 名 解析対象被験者 薬物動態　: 21 名 安全性　: 21 名
治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F1H11T12） ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 D5565F2H11T13） メトホルミン 850 mg 即放錠（メトホルミン塩酸塩）（ロット番号 2K74880A）
用法・用量 投与期間	各被験者に下記の 3 つの投与方法で標準軽朝食摂取直後に治験薬を投与した。下表に示す 3 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与期の間には、7 日間以上の休薬期間を設けた。 A（ミロガバリン単独投与）: ミロガバリン 5 mg 錠及びミロガバリン 10 mg 錠各 1 錠を単回経口投与 B（メトホルミン単独投与）: メトホルミン 850 mg 即放錠 1 錠を単回経口投与 C（併用投与）: ミロガバリン 5 mg 錠、ミロガバリン 10 mg 錠、及びメトホルミン 850 mg 即放錠各 1 錠を同時に単回経口投与

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期	被験者数
1	A	B	C	7
2	B	C	A	7
3	C	A	B	7

表 2.7.6.14-1　試験方法の概略: インドメトホルミン DDI 試験（3/3）

評価項目	1)　薬物動態 ミロガバリン及びメトホルミンの血漿中濃度並びに薬物動態パラメータ 2)　安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、及び身体所見
評価スケジュール	表 2.7.6.14-2 参照
統計解析手法	主要評価項目（$AUC_{0\text{-}48h}$及び Cmax）及び副次評価項目（AUCinf）の自然対数変換値を、投与方法、投与順序、投与期、及び投与順序内でネストした被験者を固定効果として分散分析モデルを用いて評価し、幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の点推定値及び 90% CI を算出した。幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内にあるとき、相互作用なしと判断した。 治験薬投与後、ほとんどの被験者で血漿中ミロガバリン濃度が、投与 24 時間後までに定量下限未満となったため、$AUC_{0\text{-}48h}$は曝露量の推定値として不適切となった。AUClast の方がミロガバリンの曝露量としてより正確なパラメータと考えられたため、AUClast を含む AUC の統計学的比較をミロガバリン及びメトホルミンの薬物動態の補助解析として用いた。さらに、補助解析の AUC パラメータはすべて対数線形台形法により算出した。

表 2.7.6.14-2　評価スケジュール: インドメトホルミン DDI 試験

時期	スクリーニング[a]	第 1 期、第 2 期、第 3 期				投与期終了	事後検査
項目／Day	−21 以降	−1	1	2	3	第 3 期の Day 3	最終退院 7〜14 日後
同意取得	X						
入院[b]		X					
退院					X		
選択・除外基準		X[c]					
無作為化			X[c]				
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X		X
被験者背景	X						
既往歴／手術歴	X						
HIV／B 型・C 型肝炎	X						
身体所見	X	X				X[d]	X
身長	X						
体重	X	X				X[d]	
薬物及びアルコールスクリーニング	X	X					
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査[e]	X	X		X		X[d]	
バイタルサイン（呼吸機能、パルスオキシメトリを含む）[f]	X	X	X	X	X	X[d]	X
健康に関するアンケート	X	X	X	X	X		X
12 誘導心電図[g]	X	X	X	X	X		X
有害事象	X	X	X	X	X		X
治験薬投与[h]			X				
ミロガバリン[i]			X				
メトホルミン[j]			X				
ミロガバリン＋メトホルミン[j]			X				
ミロガバリンの薬物動態用検体[k]			X	X	X		
メトホルミンの薬物動態用検体[k]			X	X	X		
食事[l]		X	X	X	X		
血糖モニタリング[m]			X				

a: 初回投与 21 日前（Day −21）からスクリーニング期間とした。
b: 各投与期の投与前日（Day −1）に被験者は入院した。各投与期の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。
c: 第 1 期のみ実施した。
d: 又は早期中止時に実施した。さらに他の事後検査項目も実施した。
e: スクリーニング時、Day −1、Day 2（投与 24 時間後）、及び投与期終了時（第 3 期の Day 3）に血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査を実施した。
f: スクリーニング時、Day −1、並びに Day 1 の投与前（2 時間以内）及び投与 3、6、12 時間後にバイタルサインを測定した。また、Day 2 の投与 24 及び 36 時間後の薬物動態用検体採取前（2 時間以内）、Day 3 の投与 48 時間後の薬物動態用検体採取前（2 時間以内）、並びに事後検査時に測定した。呼吸機能検査（呼吸数及び血液酸素飽和度）をスクリーニング時、Day 1 の投与前及び投与 3 時間後、Day 2 の投与 24 及び 36 時間後の薬物動態用検体採取前（2 時間以内）、並びに Day 3 の退院時に実施した。
g: 5 分以上安静後、心電図を約 2 分間隔で 3 回測定した。スクリーニング時、Day −1、Day 1 の投与までの 2 時間以内、投与 1 及び 3 時間後、Day 2 の投与 24 及び 36 時間後の薬物動態用検体採取前（2 時間以内）、Day 3 の投与 48 時間後の薬物動態用検体採取前（2 時間以内）、並びに事後検査時に心電図を測定した。
h: 投与は交互に実施した。
i: Day 1 の朝、ミロガバリンを投与した。
j: Day 1 の朝、メトホルミンを単独又はミロガバリンと併用で投与した。
k: Day 1 の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、36、及び 48 時間後に薬物動態用検体を採取した。
l: Day −1 に朝食、昼食、間食、及び夕食を摂取した。夜間 8 時間の絶食後、Day 1 に標準軽朝食を摂取した。朝の投与 4 時間後から被験者は標準食を摂取した。各投与期の投与 24 及び 48 時間後に朝食、投与 4 及び 28 時間後に昼食、投与 9 及び 33 時間後に間食、並びに投与 13 及び 37 時間後に夕食を摂取した。
m: Finger-prick 法により Day 1 の投与 1、2、3、及び 4 時間後に血糖を測定した。

14.1.1 被験者数の設定根拠

英国食事の影響試験（5.3.1.1-1）で、ミロガバリンの AUCinf 及び Cmax の被験者内変動係数は、それぞれ 7%及び 18%であった。メトホルミン 850 mg 即放錠の Cmax の被験者内変動係数は、公表文献のデータから 24%と算出された。本試験の目的を達成するため、メトホルミンの Cmax 及び AUC の被験者内変動係数をそれぞれ 21%及び 10%と推定し、ミロガバリン及びメトホルミンの $AUC_{0\text{-}48h}$ 及び Cmax の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）を 1.0 と仮定した。このとき、83%の検出力で幾何平均値の比の 90% CI がいずれも統計学的に有意な薬物相互作用がない 0.80～1.25 の範囲内と結論づけられる評価可能被験者数は 15 名（各投与順序で 5 名）と算出された。さらに、脱落を考慮し、21 名（各投与順序で 7 名）を登録することとした。

14.1.2 用法・用量の設定根拠

本試験ではミロガバリンの投与量を 15 mg とし、単回経口投与した。ミロガバリン 15 mg は、第 III 相試験での 1 日 1 回又は 2 回の治療域用量と予想され、過去のミロガバリンの臨床試験から良好な忍容性が確認されていた。ミロガバリンは $T_{1/2}$ が短く（健康被験者で 3～4 時間、高齢被験者で 4～7 時間）、14 日間投与したときの蓄積率が約 1.2 であることから、15 mg 単回投与は、15 mg を 1 日 2 回投与したときの Cmax と同様であると考えた。

また、本試験では、上市されているメトホルミン 850 mg 即放錠を使用した。メトホルミンの通常投与量は、500 mg を 1 日 3 回又は 4 回、もしくは 850 mg を 1 日 2 回又は 3 回である。メトホルミンの 1 日最大投与量は 2550 mg 以下に制限されている。メトホルミンによる胃での副作用を最小限にするため、可能であれば食事とともに投与することが望ましいため、本試験では軽朝食摂取後速やかにメトホルミン塩酸塩 850 mg を投与することとした。

14.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.14-3 に示す。

すべての被験者がアジア人男性であった。年齢、体重、及び BMI は、各投与順序で同様であった。

表 2.7.6.14-3　被験者背景: インドメトホルミン DDI 試験

項目（単位）		投与順序 ABC（n = 7）	BCA（n = 7）	CAB（n = 7）	全被験者（n = 21）
年齢（歳）	平均値（SD）	32.6（7.25）	26.9（6.67）	31.7（3.90）	30.4（6.35）
性別	男性	7（100.0）	7（100.0）	7（100.0）	21（100.0）
身長（cm）	平均値（SD）	166.09（6.42）	169.27（7.35）	162.67（6.01）	166.01（6.86）
体重（kg）	平均値（SD）	63.31（12.70）	64.80（6.96）	58.76（6.50）	62.29（9.08）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	22.77（3.29）	22.69（2.55）	22.23（2.45）	22.56（2.66）
人種	アジア人	7（100.0）	7（100.0）	7（100.0）	21（100.0）
民族	非ヒスパニック系	7（100.0）	7（100.0）	7（100.0）	21（100.0）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-5）Table 7-1

14.3 薬物動態の結果

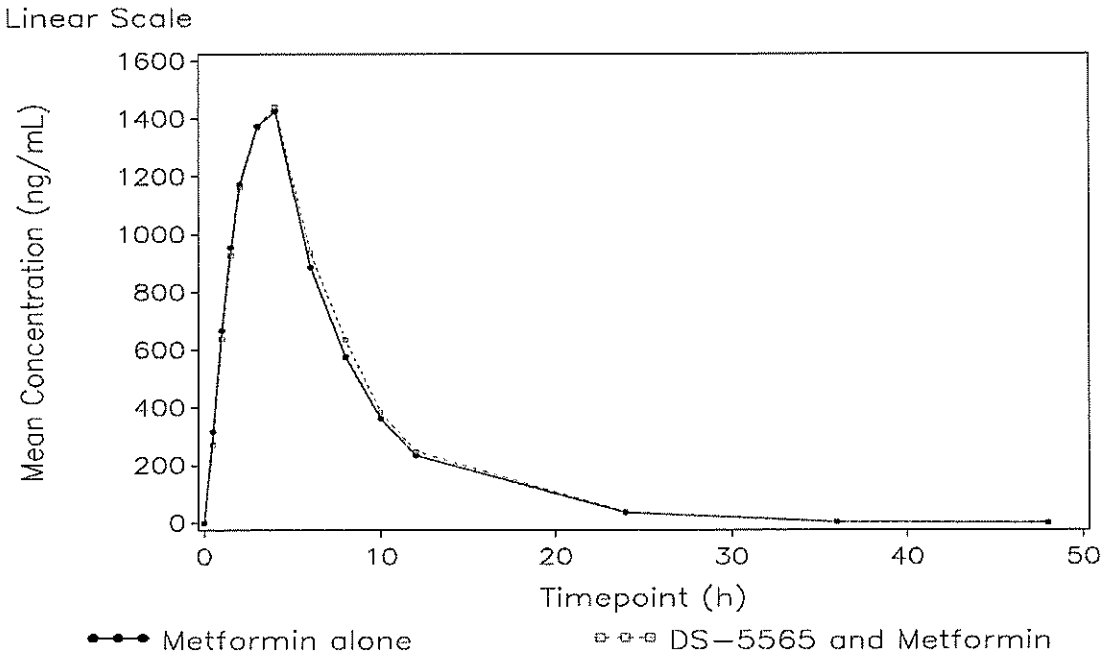
14.3.1 メトホルミンの薬物動態

メトホルミン単独投与時及びミロガバリンとの併用投与時のメトホルミンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.14-1 に示す。また、メトホルミンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-4 に、単独投与時と併用投与時のメトホルミンの薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.14-5 に示す。

メトホルミン 850 mg を単独及びミロガバリン 15 mg と併用で単回投与したとき、メトホルミンの Cmax の算術平均値は、単独投与時と併用投与時で同様であった。Cmax、$AUC_{0\text{-}48h}$、AUClast、及び AUCinf の幾何変動係数は、単独投与時で 16.4%～19.0%、併用投与時で 15.3%～17.0%の範囲であり、被験者間変動は、いずれの投与方法でも小さかった。血漿中メトホルミン濃度は、投与 36 時間後には数名の被験者で定量下限未満であり、投与 48 時間後にすべての被験者で、定量下限未満となった。

併用投与時の血漿中メトホルミン濃度の被験者間変動は、単独投与時と同様又はわずかに小さく、投与 2～24 時間後ではいずれの投与方法でも変動が小さかった（変動係数は 35%未満）。また、血漿中メトホルミン濃度の算術平均値は、単独投与時とほとんど同じであった。

図 2.7.6.14-1　メトホルミンの血漿中濃度推移: インドメトホルミン DDI 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-5）Figure 9-1

表 2.7.6.14-4　メトホルミンの血漿中薬物動態パラメータ: インドメトホルミン DDI 試験

項目（単位）		メトホルミン（n = 21）	ミロガバリン＋メトホルミン（n = 21）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	1481（240.2）	1476（213.0）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	4.000（1.00, 4.00）	4.000（3.00, 6.00）
$AUC_{0\text{-}48h}$（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	11109（2162.7）	11460（1859.1）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	10913（2121.3）	11273（1842.8）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	11124（2169.4）	11472（1864.3）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	4.569（0.950）	4.500（0.731）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	517.33（124.97）	490.26（95.709）
CL/F（L/h）	算術平均値（SD）	79.037（14.673）	76.105（13.260）

線形台形法による算出
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-5）Table 14.4.1.6

主要評価項目（Cmax、$AUC_{0\text{-}48h}$）及び副次評価項目（AUCinf）の線形台形法による幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、メトホルミンの薬物動態に及ぼすミロガバリンの影響がないことが示された。また、補助解析でも、AUClast 及び AUCinf の対数線形台形法による幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であり、線形台形法による解析結果を支持する結果であった。

表 2.7.6.14-5　単独投与時と併用投与時のメトホルミンの薬物動態パラメータの比較: インドメトホルミン DDI 試験

項目（単位）		幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [a]	比の 90% CI
線形台形法による算出				
Cmax（ng/mL）	ミロガバリン＋メトホルミン	1460	1.00	0.95, 1.05
	メトホルミン	1463		
$AUC_{0\text{-}48h}$（ng·h/mL）	ミロガバリン＋メトホルミン	11312	1.04	1.00, 1.08
	メトホルミン	10920		
AUCinf（ng·h/mL）	ミロガバリン＋メトホルミン	11323	1.04	1.00, 1.07
	メトホルミン	10935		
対数線形台形法による算出（補助解析）				
$AUC_{0\text{-}48h}$（ng· h/mL）	ミロガバリン＋メトホルミン	10804	1.03	1.00, 1.07
	メトホルミン	10474		
AUClast（ng·h/mL）	ミロガバリン＋メトホルミン	10654	1.04	1.00, 1.07
	メトホルミン	10282		
AUCinf（ng·h/mL）	ミロガバリン＋メトホルミン	10851	1.03	1.00, 1.07
	メトホルミン	10488		

a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-5）Table 14.4.1.2

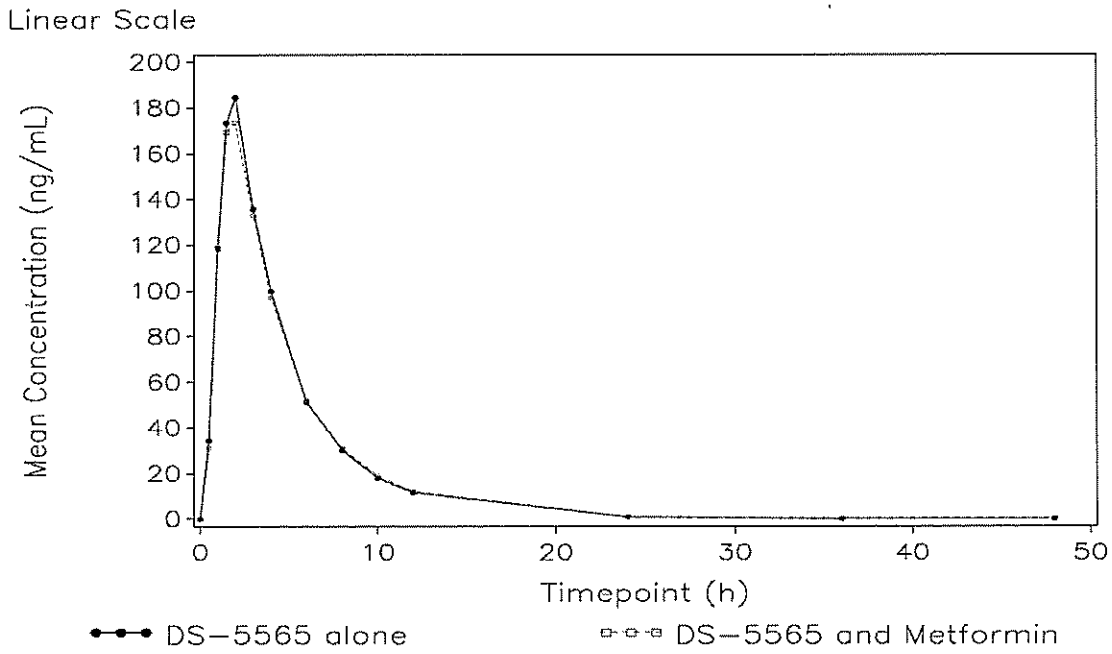
14.3.2　ミロガバリンの薬物動態

ミロガバリン単独投与時及びメトホルミンとの併用投与時のミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.14-2 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-6 に、単独投与時と併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.14-7 に示す。

ミロガバリン 15 mg を単独又はメトホルミン 850 mg と併用で単回投与したとき、ミロガバリンの Cmax の算術平均値は、単独投与時と併用投与時で同様であった。Tmax の中央値は、いずれの投与方法でも 2.00 時間であった。ミロガバリンの $T_{1/2}$ の算術平均値は、単独投与時と併用投与時で同様であった。半数以上の被験者で $T_{1/2}$ は適切に算出されたが、単独投与時 21 名中 8 名、併用投与時 21 名中 10 名で、血漿中ミロガバリン濃度が投与 12 時間後までしか定量できず、Kel の算出に用いた期間が $T_{1/2}$ の 2 倍未満であったため、$T_{1/2}$ は適切に算出されていない可能性があると考えられた。

Cmax、$AUC_{0\text{-}48h}$、AUClast、及び AUCinf の幾何変動係数は、単独投与時で 20.3%～23.2%、併用投与時で 14.5%～18.2%であり、被験者間変動は、いずれの投与方法でも小さかった。

図 2.7.6.14-2　ミロガバリンの血漿中濃度推移: インドメトホルミン DDI 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-5）Figure 9-2

表 2.7.6.14-6　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ: インドメトホルミン DDI 試験

項目（単位）		ミロガバリン（n = 21）	ミロガバリン ＋メトホルミン（n = 21）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	201.9（47.40）	188.0（34.49）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	2.000（1.00, 2.00）	2.000（1.00, 3.02）
$AUC_{0\text{-}48h}$（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	877.73（189.07）	867.66（130.86）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	853.96（200.86）	836.43（144.28）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	870.80（194.03）	858.00（136.38）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	3.272（0.526）	3.217（0.543）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	82.964（12.790）	81.603（10.482）
CL/F（L/h）	算術平均値（SD）	17.964（3.6478）	17.893（2.7586）

線形台形法による算出
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-5）Table 14.4.1.5

主要評価項目（Cmax、$AUC_{0\text{-}48h}$）及び副次評価項目（AUCinf）の、線形台形法による幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、ミロガバリンの薬物動態に及ぼすメトホルミンの影響がないことが示された。

ほとんどの被験者で血漿中ミロガバリン濃度が 24 時間までに定量下限未満となったため、$AUC_{0\text{-}48h}$ より正確と考えられる AUClast を含む AUC の統計学的比較を用いた補助解析でも、AUClast 及び AUCinf の対数線形台形法による幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、線形台形法による解析結果を支持する結果であった。

表 2.7.6.14-7　単独投与時と併用投与時のミロガバリンの薬物動態パラメータの比較: インドメトホルミン DDI 試験

項目（単位）		幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比[a]	比の 90% CI
線形台形法による算出				
Cmax（ng/mL）	ミロガバリン＋メトホルミン	185.0	0.94	0.87, 1.02
	ミロガバリン	196.8		
$AUC_{0\text{-}48h}$（ng·h/mL）	ミロガバリン＋メトホルミン	858.5	1.00	0.96, 1.04
	ミロガバリン	860.3		
AUCinf（ng·h/mL）	ミロガバリン＋メトホルミン	848.0	1.00	0.95, 1.04
	ミロガバリン	852.1		
対数線形台形法による算出（補助解析）				
$AUC_{0\text{-}48h}$（ng·h/mL）	ミロガバリン＋メトホルミン	834.8	1.00	0.96, 1.04
	ミロガバリン	834.5		
AUClast（ng·h/mL）	ミロガバリン＋メトホルミン	801.5	0.99	0.95, 1.04
	ミロガバリン	807.7		
AUCinf（ng·h/mL）	ミロガバリン＋メトホルミン	824.4	1.00	0.96, 1.04
	ミロガバリン	826.4		

a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-5）Table 14.4.1.1

14.4 安全性の結果

14.4.1 有害事象・副作用の分析

14.4.1.1　有害事象発現状況

14.4.1.1.1　有害事象発現率

有害事象の発現状況を表 2.7.6.14-8 に示す。

有害事象の発現率は、ミロガバリン単独投与時で 4.8%（1/21）、メトホルミン単独投与時で 4.8%（1/21）、ミロガバリン＋メトホルミン併用投与時で 9.5%（2/21）であった。

ミロガバリン単独投与期の終了時検査で 1 名に肝酵素上昇が認められたが、事後検査時には消失した。

表 2.7.6.14-8　有害事象の発現状況: インドメトホルミン DDI 試験

対象集団		ミロガバリン	メトホルミン	ミロガバリン＋メトホルミン	合計
評価被験者数		21	21	21	21
発現被験者数（%）		1（4.8）	1（4.8）	2（9.5）	3（14.3）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
胃腸障害	消化不良	0	1（4.8）	1（4.8）	2（9.5）
臨床検査	肝酵素上昇	1（4.8）	0	0	1（4.8）
神経系障害	頭痛	0	0	1（4.8）	1（4.8）

MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-5）Table 14.3.1.2

14.4.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

14.4.1.2　副作用発現状況

14.4.1.2.1　副作用発現率

すべての有害事象は副作用と判断された。

14.4.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

14.4.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

14.4.1.5　重要な有害事象

中止に至った有害事象及び他の臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

14.4.2 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査の平均値は、いずれも基準値範囲内であり、投与後にベースラインからの有意な変化は認められなかった。

有害事象として認められた肝酵素上昇以外に、個々の臨床検査値に臨床的に有意な異常は認められなかった。

14.4.3 バイタルサイン

臨床的に有意な変化は認められなかった。

14.4.4 心電図

心電図では有意な変化は認められなかった。

14.5 結論

- メトホルミンの薬物動態について、主要評価項目である Cmax 及び AUClast、並びに副次評価項目である AUCinf の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、メトホルミンの薬物動態に及ぼすミロガバリンの影響がないことが示された。

  ミロガバリンの薬物動態について、主要評価項目である Cmax 及び AUClast、並びに副次評価項目である AUCinf の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、ミロガバリンの薬物動態に及ぼすメトホルミンの影響がないことが示された。

  以上から、ミロガバリン 15 mg とメトホルミン 850 mg の薬物動態に相互作用は認められなかった。
- 健康男性被験者にミロガバリン 15 mg を単独又はメトホルミン 850 mg と単回併用投

与したとき、安全性及び忍容性は良好であった。

15. DS-5565 第 I 相試験—A phase 1, randomized, open-label, crossover study to assess the effects of probenecid and cimetidine on the pharmacokinetics of DS-5565 in healthy subjects—

……資料番号 5.3.3.4-6

15.1 治験方法

表 2.7.6.15-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概略: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験（1/4）

試験の目的	主要目的: 1) 健康被験者でのミロガバリンの薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響を、ミロガバリンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値に基づき評価する。 2) 健康被験者でのミロガバリンの薬物動態に及ぼすシメチジンの影響を、ミロガバリンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値に基づき評価する。 副次目的: 1) 健康被験者にミロガバリンを単独投与したとき、もしくはプロベネシド又はシメチジンと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 2) 健康被験者にミロガバリンを単独投与したとき、もしくはプロベネシド又はシメチジンと併用投与したときの、ミロガバリンのラクタム体代謝物（A204-4455）の薬物動態を検討する。 3) 健康被験者でのミロガバリンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast を除く）に及ぼすプロベネシド及びシメチジンの影響を評価する。 4) プロベネシド及びシメチジンの定常状態における Cmax、Tmax、$AUC_{0\text{-}6h}$、及び Ctrough を測定する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) 18 歳以上 60 歳以下の男女で、スクリーニング時の体格指数（body mass index: BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者 2) スクリーニング時の既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図、血液生化学検査、血液学的検査、ウイルス検査、及び尿検査の結果に基づき、健康と判断された者 3) スクリーニング前に、文書による同意が得られた者。立会人の連署及び連署日も記入の上、被験者の署名日をもって同意文書を文書化する。被験者は適切な Health Insurance Portability and Accountability Act（HIPAA）承諾書にも署名及び署名日を記入する。 4) 女性の場合、i)又は ii)の者 i) いずれかに該当する、妊娠の可能性がない女性 • 不妊手術（初回投与 6 ヵ月以上前に、両側卵管結紮術、もしくは両側卵巣又は子宮摘出術）を実施 • 初回投与 24 ヵ月以上前から自然閉経（無月経）の状態が続いているか、55 歳未満の場合、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）が 40 mIU/mL 以上 ii) 妊娠可能である場合、スクリーニングの 3 ヵ月以上前からホルモン剤以外の避妊法を使用し、スクリーニングから治験薬最終投与 30 日後までは、使用中の避妊法に加え殺精子剤コンドームの併用に同意した女性。ホルモン剤以外の避妊法には、子宮内避妊用具、バリア法、殺精子剤、及びこれらの併用を含むものとする。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概略: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験（2/4）

選択基準・除外基準（つづき）	5) 男性の場合、初回投与から最終投与 90 日後まで、性交の際にコンドーム及び殺精子剤の使用に同意した者 6) 男性の場合、試験期間中及び最終投与 90 日後まで、精子提供しないことに同意した者 7) 試験期間中及び最終投与 4 週間後まで、血液、血漿、血小板、及びその他の血液成分を提供しないことに同意した者 8) 初回投与 2 日前から入院期間を通して、コーラ、茶、コーヒー、チョコレート、並びにその他のカフェイン含有飲料及び食品を摂取しないことに同意した者 9) 初回投与 7 日前から入院期間を通して、アルコール含有飲料及び食品、グレープフルーツ及びグレープフルーツジュース、リンゴジュース、オレンジジュース、アブラナ科の野菜、並びに炭火焼の肉を摂取しないことに同意した者 2. 除外基準 1) 第 1 期投与開始日までの 14 日以内に、処方薬又は市販薬の全身又は局所投与を受けた者、もしくはハーブ系サプリメントを使用した者 2) 第 1 期投与開始日までの 3 ヵ月以内に、経口、注射、又は皮下埋没型ホルモン剤による避妊法、もしくはホルモン補充療法を受けた女性 3) 薬剤の経口吸収に影響を及ぼす可能性のある外科手術歴（消化管手術等。ただし、胆嚢切除及び虫垂切除は除く）を有する者 4) 臨床検査値が基準値範囲外であり、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要であると判断された者。なお、被験者の試験継続の可否は、各投与期の投与開始前の臨床検査結果に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が判断した。 i) クレアチニンクリアランス推定値（Cockcroft-Gault 式による）が 90 mL/min 未満の者 ii) スクリーニング時の肝機能検査値（AST [GOT]、ALT [GPT]、総ビリルビン、及び ALP）が基準値上限を超える者 iii) スクリーニング時のヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満の者 5) スクリーニング時に、Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Fridericia's formula: QTcF）が 450 ms を超える者 6) アルコール摂取量が週に 28 単位を超える男性又は週に 14 単位を超える女性、もしくは過去 2 年以内に重大なアルコール依存症又は薬物／化学物質乱用の既往歴がある者 7) 第 1 期投与開始日までの 6 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品（ガム又はパッチタイプの禁煙補助薬等）を使用した者 8) スクリーニング時及び入院時の乱用薬物、コチニン、及びアルコール検査が陽性であった者 9) B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）抗体が陽性の者 10) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 11) コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）の回答内容もしくは治験責任医師又は治験分担医師の意見に基づき、自殺のリスクがあると認められた者。 12) 妊娠中（スクリーニング時の血清検査又は入院時の尿検査の結果に基づく）又は授乳中の女性 13) 現在他の試験に参加している者、又は初回投与開始までの 30 日以内に他の試験に参加していた者 14) 薬剤（ペニシリンを除く）に対する重度の副作用を発現している又は既往歴がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、又はガバペンチンに対する過敏症の既往歴がある者

表 2.7.6.15-1　試験方法の概略: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験（3/4）

選択基準・除外基準（つづき）	15) プロベネシド又はシメチジンに対する過敏症の既往歴がある者 16) 適切に避妊していない者 17) 第 1 期投与開始日までの 4 週以内に臨床的に重要な疾患を発症した者 18) スクリーニング時の既往歴、身体所見、臨床検査、又は 12 誘導心電図の結果から、臨床的に重要な肝疾患、腎疾患、心血管疾患、精神疾患、肺疾患、代謝疾患、内分泌疾患、神経疾患（過去 6 ヵ月以内の一過性脳虚血発作又は脳卒中等）、感染症、消化器疾患、血液疾患、癌疾患等の既往歴又は合併症があると判断された者 19) 実施医療機関の被雇用者 20) 治験責任医師又は治験分担医師が、本試験に参加すべきではないと判断した者 21) 本試験の被験者の家族
試験デザイン	非盲検、無作為化、6 群 3 期クロスオーバー試験
被験者数	投与被験者: 30 名（各投与順序で 5 名） 完了被験者: 30 名 中止被験者: 0 名 解析対象被験者 薬物動態: 30 名 安全性　: 30 名
治験薬	ミロガバリン 15 mg 錠（ロット番号 PA160198） プロベネシド 500 mg 錠（ロット番号 3060530） シメチジン 400 mg 錠（ロット番号 3061046）
用法・用量 投与期間	各投与期でプロベネシド 500 mg 又はシメチジン 400 mg を投与 1～4 日目に 1 日 4 回（6 時間間隔）、計 16 回反復投与し、投与 2 日目の朝にミロガバリン 15 mg を単回投与した。 治験薬の組み合わせと 1 回投与量は、以下の A、B、又は C とし、被験者を下表に示す 6 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与期の間には、5 日間以上の休薬期間を設けた。 A（ミロガバリン単独投与）: ミロガバリン 15 mg B（プロベネシド併用投与）: ミロガバリン 15 mg 及びプロベネシド 500 mg C（シメチジン　併用投与）: ミロガバリン 15 mg 及びシメチジン 400 mg

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期	被験者数
1	A	B	C	5
2	B	C	A	5
3	C	A	B	5
4	A	C	B	5
5	B	A	C	5
6	C	B	A	5

評価項目	1) 薬物動態 i) 主要評価項目 ミロガバリンの Cmax 及び AUClast ii) 副次評価項目 • ミロガバリン及び A204-4454 の Tmax、$T_{1/2}$、AUCinf、Vz/F、CL/F、及び腎クリアランス（CLr） • プロベネシド及びシメチジンの Cmax、Ctrough、Tmax、及び $AUC_{0\text{-}6h}$ 2) 安全性 有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、及び C-SSRS
評価スケジュール	表 2.7.6.15-2 参照

表 2.7.6.15-1　試験方法の概略: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験（4/4）

統計解析手法	ミロガバリン及び A204-4455 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の自然対数変換値について、投与方法、投与順序、投与期、及び投与順序内でネストした被験者を固定効果とした分散分析を行った。Tmax は Wilcoxon 符号順位検定に基づくノンパラメトリック解析により投与方法間で比較し、Hodges-Lehmann の推定値を用いて投与方法間の差の中央値を算出した。ミロガバリン単独投与時に対するプロベネシド又はシメチジン併用投与時の幾何平均値の比の点推定値及び 90% CI を算出した。単独投与時と併用投与時の Cmax 及び AUClast の比の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内の場合、併用投与がミロガバリン及び A204-4455 の薬物動態に及ぼす影響はないと判断した。

表 2.7.6.15-2　評価スケジュール: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

時期	スクリーニング[a]	入院	第 1～3 期[b]					退院又は早期中止時[c]
項目／Day	−21～−2	−1	1	2	3	4	5	
同意取得	X							
選択・除外基準	X							
C-SSRS[d]	X	X						X
入院		X						
無作為化			X[e]					
被験者背景	X							
既往歴／手術歴	X							
FSH[f]	X							
HIV、HBs 抗原、及び HCV 抗体検査	X							
薬物、コチニン、及びアルコールスクリーニング	X	X						
身体所見[g]	X	X						X
バイタルサイン[h]	X	X	X	X	X			X
12 誘導心電図[i]	X	X						X
安全性に関する臨床検査[j]	X[k]	X	X	X			X[l]	X
尿検査	X	X						X
妊娠検査（女性）[m]	X	X						X
有害事象		X	X	X	X	X	X	X
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
プロベネシド又はシメチジン投与[n]			X	X	X	X	X	
ミロガバリン投与[o]				X				
ミロガバリン及び A204-4455 の薬物動態用血液検体[p]				X	X	X	X	
プロベネシド及びシメチジンの薬物動態用血液検体[q]			X	X	X	X	X	
ミロガバリン及び A204-4455 の薬物動態用尿検体[r]				X	X	X	X	
薬理遺伝学用検体			X[s]					
退院								X

a: 投与開始 21 日前（Day −21）からスクリーニング期間とした。スクリーニングの 8 時間前から絶食した。
b: 各投与期の間に 5 日間以上の休薬期間を設けた。
c: 第 3 期投与 5 日目（Day 5）又は早期中止時のみ実施した。
d: スクリーニング時にはベースライン調査用 C-SSRS 質問票、入院時及び退院時には最終来院調査用 C-SSRS 質問票を使用した。
e: 第 1 期投与 1 日目（Day 1）の投与前のみ実施した。
f: FSH 検査は自然閉経を報告した 55 歳未満の女性のみ実施した。
g: 身体所見として、呼吸器系、心血管系、消化器系、皮膚、筋骨格系、精神系、神経系、頭部、眼、耳、鼻、及び咽喉の検査を実施した。BMI 算出のため、スクリーニング時に全被験者の身長及び体重を測定した。
h: 仰臥位で 10 分以上安静後、安静時バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、及び口腔内体温）を測定した。安静時バイタルサインはスクリーニング時及び入院時に測定した。脈拍数及び血圧は、各投与期の Day 1 の血液検体採取前（併用投与期ではプロベネシド又はシメチジン初回投与までの 2 時間以内）、各投与期の投与 2 日目（Day 2）のミロガバリン投与までの 2 時間以内、投与 3 及び 5 時間後、各投与期の投与 3 日目（Day 3）のミロガバリン投与約 24 時間後、退院時（第 3 期 Day 5）又は早期中止時に測定した。バイタルサイン測定と血液検体採取が同時点で計画されている場合、血液検体採取までの約 5 分以内にバイタルサインを測定した。投与前のバイタルサイン測定は、投与までの 2 時間以内に測定した。
i: 仰臥位で 10 分以上安静後、12 誘導心電図を測定した。各時点での心電図測定は、初回測定時と同一部位に電極を装着し実施した。心電図測定と血液検体採取が同時点で計画されている場合、血液検体採取までの 10 分以内に心電図を測定した。
j: 安全性に関する臨床検査として、血液生化学検査（スクリーニング時の空腹時及び入院時）及び血液学的検査を実施した。複数の検体採取が同時点で計画されている場合、薬物動態用検体を正確に予定の時間に採取することを優先し、その後、血液生化学検査及び血液学的検査用検体を採取した。各投与期の Day 1 には投与前に血液検体を採取した。
k: スクリーニング時、Cockcroft-Gault 式によりクレアチニンクリアランス推定値を算出した。
l: 安全性に関する臨床検査は第 1 及び 2 期の Day 5 のみ実施した。
m: 妊娠検査として、スクリーニング時に血清検査、入院、退院（第 3 期の Day 5）又は早期中止時に尿検査を実施した。
n: 投与方法 B ではプロベネシド、投与方法 C ではシメチジンをそれぞれ Day 1〜4 に 6 時間間隔（計 16 回）で反復投与し、最終投与は Day 5 に行った。
o: Day 2 の朝、ミロガバリンを約 240 mL の水とともに投与した。投与方法 B ではプロベネシド、投与方法 C ではシメチジンと併用投与した。ミロガバリン投与前の一晩（10 時間以上）及び投与後 4 時間以上絶食した。ミロガバリン投与前後の 1 時間は水分摂取を制限した。
p: ミロガバリン及び A204-4455 の薬物動態用血液検体は、Day 2 のミロガバリン投与前、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12、及び 16 時間後、Day 3 のミロガバリン投与 24、30、及び 36 時間後、Day 4 のミロガバリン投与 48、54、及び 60 時間後、並びに Day 5 のミロガバリン投与 72 時間後に採取した。
q: プロベネシド及びシメチジンの薬物動態用血液検体は、Day 1 の朝の投与前（投与方法 B 及び C のみ）、6、12、及び 18 時間時点（投与計画に応じて）の投与前、Day 2 の朝の投与前、朝の投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、及び 4 時間後、6 及び 12 時間時点の投与前、Day 3 の朝の投与前、6 及び 12 時間時点の投与前、Day 4 の朝の投与前、6 及び 12 時間時点の投与前、並びに Day 5 の最終投与 6 時間後（Day 4 の投与 18 時間後）に採取した。
r: ミロガバリン及び A204-4455 の薬物動態用尿検体は、Day 2 のミロガバリン投与前までの 2 時間以内、投与 0〜6、6〜12、及び 12〜24 時間後、Day 3 のミロガバリン投与 24〜48 時間後、並びに Day 4 のミロガバリン投与 48〜72 時間後に採取した。
s: 第 1 期 Day 1 の投与後のみ実施した。

15.1.1 被験者数の設定根拠

オランダゾルピデム DDI 試験（5.3.3.4-3）では、ミロガバリンの Cmax 及び AUC の被験者内変動係数は、それぞれ 22%及び 20%であった。割付比率が等しく、第一種過誤を 0.05、90% CI の同等性の範囲を 0.80～1.25、幾何平均値の比の期待値を 1.05、被験者内変動係数を 22%（オランダゾルピデム DDI 試験の Cmax に基づく）と仮定すると、薬物相互作用がないことを 80%以上の検出力で示すためには、24 名の完了被験者（各投与順序で 4 名）が必要と算出された。したがって、30 名の被験者（各投与順序で 5 名）を登録することとした。

15.1.2 用法・用量の設定根拠

ミロガバリンの投与量は良好な忍容性が既に確認されている 15 mg の単回経口投与とし、各投与期の 2 日目の朝に投与した。ミロガバリンの $T_{1/2}$ の平均値は約 3～5 時間と短いことから、単回投与後の Cmax 及び AUC は、定常状態での Cmax（Cmax ss）及び AUC（AUCtau ss）と同様である。したがって、本試験で、臨床的に妥当なミロガバリン曝露量での薬物相互作用の検討が可能であると考えた。また、健康被験者にミロガバリンを単回投与したとき、50 mg までの投与量で比較的良好な忍容性が確認されていることから、ミロガバリン 15 mg を投与後、ミロガバリンの腎分泌の阻害により曝露量が 3 倍以上増加しても、治療域を超えないと考えた。

ミロガバリンとプロベネシド又はシメチジンとの薬物相互作用の可能性を最大とするため、承認されている最大の投与量かつ最短の投与間隔とし、プロベネシドは 500 mg を 4 回／日、シメチジンは 400 mg を 4 回／日投与とした。

15.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.15-3 に示す。

被験者の性別の内訳は男性が 53.3%（16/30）、女性が 46.7%（14/30）であった。人種の内訳は白人（17/30）が多く、黒人又はアフリカ系アメリカ人 12 名、アメリカ又はアラスカ先住民 1 名であった。年齢の平均値は 37.8 歳、BMI の平均値は 26.35 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.15-3　被験者背景: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）		全被験者（n = 30）
年齢（歳）	平均値（SD）	37.8（7.81）
性別	男性	16（53.3）
	女性	14（46.7）
身長（cm）	平均値（SD）	168.85（10.556）
体重（kg）	平均値（SD）	75.67（13.489）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	26.35（2.557）
人種	白人	17（56.7）
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	12（40.0）
	アメリカ又はアラスカ先住民	1（3.3）
民族	ヒスパニック系又はラテン系	13（43.3）
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	17（56.7）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 7.2

15.3 薬物動態の結果

15.3.1 ミロガバリンの薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響

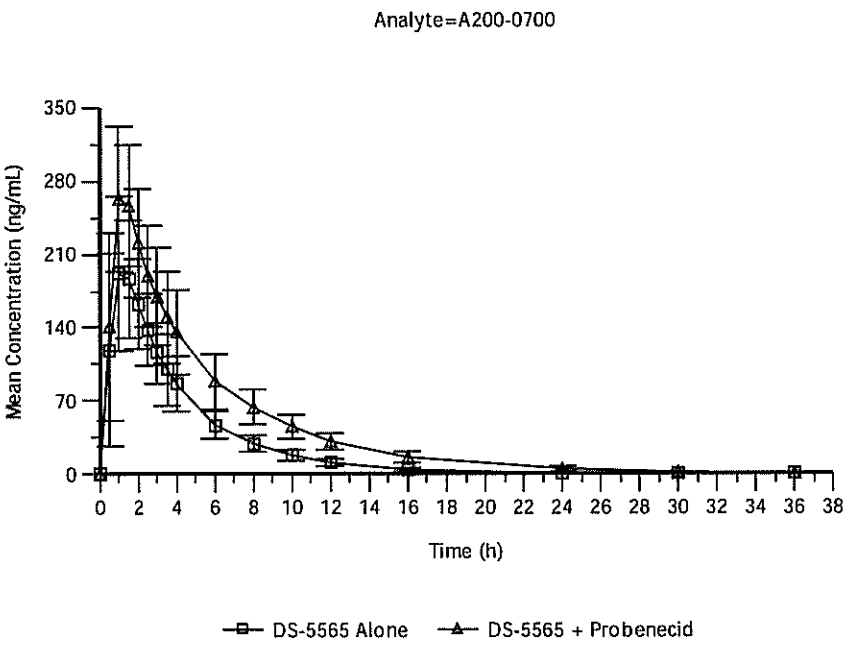
15.3.1.1 ミロガバリンの血漿中薬物動態

ミロガバリン単独投与時及びプロベネシド併用投与時のミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.15-1 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-4 に示す。

ミロガバリンの平均血漿中濃度は、ミロガバリン単独投与時と比較してプロベネシド併用投与時で顕著に上昇した。ミロガバリンの Tmax の中央値は、単独投与時及び併用投与時でいずれも 1.00 時間で変化はなかった。ミロガバリン単独投与時と比較して、プロベネシド併用投与時の Cmax の算術平均値は約 1.3 倍に上昇し、AUClast の算術平均値は約 1.8 倍に増加した。AUCinf も AUClast と同様の傾向が認められた。ミロガバリン単独投与時と比較して、プロベネシド併用投与時の $T_{1/2}$ の算術平均値はやや遅延した。CL/F の算術平均値はミロガバリン単独投与時と比較してプロベネシド併用投与時で低下し、Vz/F の算術平均値に明らかな違いは認められなかった。

なお、投与 2 日目（24 時間時点）のミロガバリンの投与前にプロベネシドはほぼ定常状態に達し、併用投与中もその状態が持続した。

図 2.7.6.15-1　単独投与時及びプロベネシド併用投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験



算術平均値（SD）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Figure 9.2

表 2.7.6.15-4　単独投与時及びプロベネシド併用投与時の ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）		ミロガバリン (n = 30)	ミロガバリン＋プロベネシド (n = 30)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	227（55.0）	290（58.9）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.00（0.50, 2.50）	1.00（0.50, 3.00）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	840（178）	1480（306）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	852（178）	1490（307）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	2.93（0.486）	4.62（0.726）
CL/F（L/h）	算術平均値（SD）	18.4（3.92）	10.5（2.33）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	77.9（21.4）	70.5（20.4）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9.2

ミロガバリン単独投与時とプロベネシド併用投与時のミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.15-5 に示す。

ミロガバリン単独投与時とプロベネシド併用投与時のミロガバリンの Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）（90% CI）は、それぞれ 1.29（1.22～1.36）、1.76（1.72～1.80）、及び 1.75（1.71～1.79）であった。90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲外であることから、ミロガバリンの薬物動態に対するプロベネシドの影響が認められた。

表 2.7.6.15-5　単独投与時とプロベネシド併用投与時の
ミロガバリンの薬物動態パラメータの比較: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）	投与方法	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [a]	比の 90% CI
Cmax (ng/mL)	ミロガバリン＋プロベネシド	283.8953	1.2865	1.2192, 1.3574
	ミロガバリン	220.6783		
AUClast (ng·h/mL)	ミロガバリン＋プロベネシド	1447.4548	1.7606	1.7188, 1.8033
	ミロガバリン	822.1532		
AUCinf (ng·h/mL)	ミロガバリン＋プロベネシド	1457.9452	1.7482	1.7077, 1.7898
	ミロガバリン	833.9478		

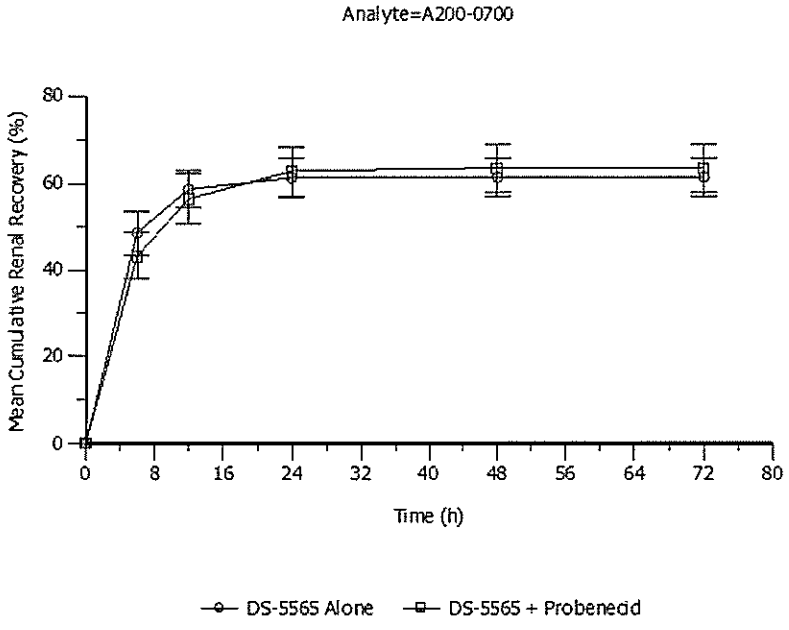
n = 30
a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9.3

15.3.1.2　ミロガバリンの尿中薬物動態

ミロガバリン単独投与時及びプロベネシド併用投与時の、ミロガバリンの平均累積尿中回収率の推移を図 2.7.6.15-2 に示す。また、ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-6 に示す。

ミロガバリンの累積尿中排泄量（Ae）及び投与量に対する累積尿中排泄量の割合（Ae,%Dose）の算術平均値は、ミロガバリン単独投与時及びプロベネシド併用投与時で同様であった。CLr の算術平均値は、ミロガバリン単独投与時と比較してプロベネシド併用投与時で大幅に低下した。

図 2.7.6.15-2　単独投与時及びプロベネシド併用投与時の
ミロガバリンの累積尿中回収率の推移: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験



算術平均値（SD）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Figure 9.3

表 2.7.6.15-6　単独投与時及びプロベネシド併用投与時の
ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータ：米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）		ミロガバリン (n = 30)	ミロガバリン＋プロベネシド (n = 30)
$Ae_{0\text{-}6h}$（mg）	算術平均値（SD）	7.29（0.753）	6.47（0.812）
$Ae_{6\text{-}12h}$（mg）	算術平均値（SD）	1.50（0.354）	1.98（0.313）
$Ae_{12\text{-}24h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.399（0.177）	0.972（0.314）
$Ae_{24\text{-}48h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.0204（0.0549）	0.108（0.153）
$Ae_{48\text{-}72h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.00903（0.0494）	0.00（0.00）
Ae（mg）	算術平均値（SD）	9.22（0.655）	9.53（0.831）
Fe	算術平均値（SD）	0.615（0.0437）	0.636（0.0554）
Ae,%Dose	算術平均値（SD）	61.5（4.37）	63.6（5.54）
CLr（L/h）	算術平均値（SD）	11.3（2.39）	6.67（1.53）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9.4

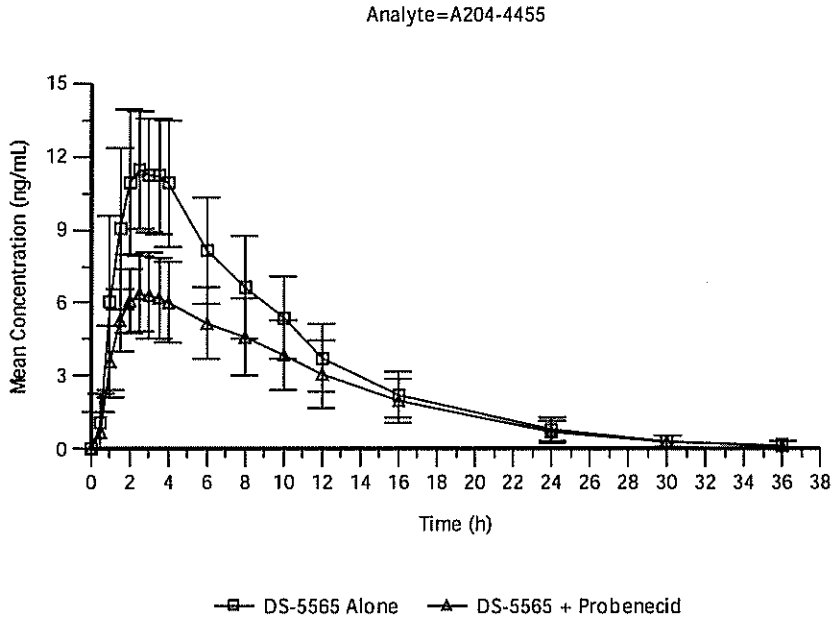
15.3.1.3　A204-4455 の血漿中薬物動態

ミロガバリン単独投与時及びプロベネシド併用投与時の A204-4455 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.15-3 に示す。また、A204-4455 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-7 に示す。

A204-4455 の平均血漿中濃度は、ミロガバリン単独投与時と比較してプロベネシド併用投与時で顕著に低下した。ミロガバリンの Tmax の中央値は、単独投与時で 3.00 時間、プロベネシド併用投与時で 2.50 時間であった。ミロガバリン単独投与時と比較して、プロベネシド併用投与時の Cmax の算術平均値は約 50%低下し、AUClast の算術平均値は約 31%減少した。AUCinf も AUClast と同様の傾向が認められた。$T_{1/2}$ の算術平均値に明らかな違いは認められなかった。

分子量で調整した未変化体の AUCinf に対する代謝物の比（A204-4455／ミロガバリン）は、ミロガバリン単独投与時と比較してプロベネシド併用投与時で顕著に減少した。プロベネシドの存在下で A204-4455 産生が大幅に減少することから、ミロガバリンの代謝に及ぼすプロベネシドの影響が示唆された。

図 2.7.6.15-3　ミロガバリン単独投与時及びプロベネシド併用投与時の A204-4455 の血漿中濃度推移: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験



算術平均値（SD）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Figure 9.4

表 2.7.6.15-7　ミロガバリン単独投与時及びプロベネシド併用投与時の A204-4455 の血漿中薬物動態パラメータ: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）		ミロガバリン (n = 30)	ミロガバリン＋プロベネシド (n = 30)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	12.3（2.76）	6.71（1.73）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	3.00（2.00, 4.00）	2.50（1.00, 12.00）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	115（33.1）	79.0（26.7）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	116（33.2）	80.3（26.8）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	5.07（1.05）	5.36（1.37）
未変化体の AUCinf に対する代謝物の比 [a]	算術平均値（SD）	0.154（0.0497）	0.0610（0.0254）

a: AUCinf の未変化体（ミロガバリン）に対する代謝物（A204-4455）の比（A204-4455／ミロガバリン）は、代謝物の分子量（191.27）及び未変化体の分子量（209.28）を用いて算出した。
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9.5

ミロガバリン単独投与時とプロベネシド併用投与時の A204-4455 の血漿中薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.15-8 に示す。

ミロガバリン単独投与時とプロベネシド併用投与時の A204-4455 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）（90% CI）は、それぞれ 0.54（0.51～0.58）、0.67（0.63～0.71）、及び 0.68（0.64～0.72）であった。

表 2.7.6.15-8　ミロガバリン単独投与時とプロベネシド併用投与時の A204-4455 の薬物動態パラメータの比較: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）	投与方法	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [a]	比の 90% CI
Cmax (ng/mL)	ミロガバリン＋プロベネシド	6.4838	0.5414	0.5097, 0.5750
	ミロガバリン	11.9766		
AUClast (ng·h/mL)	ミロガバリン＋プロベネシド	74.7063	0.6730	0.6339, 0.7145
	ミロガバリン	111.0043		
AUCinf (ng·h/mL)	ミロガバリン＋プロベネシド	75.9935	0.6771	0.6384, 0.7182
	ミロガバリン	112.2359		

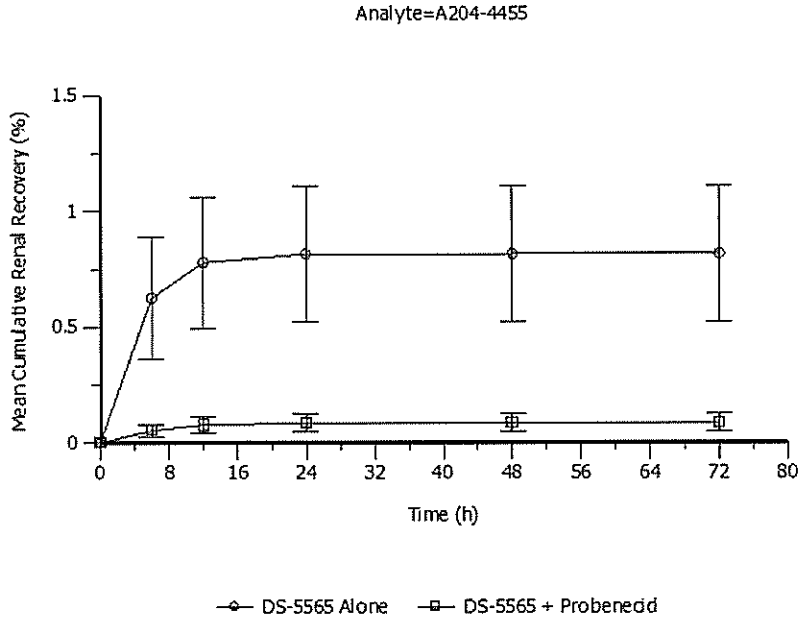
n = 30
a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9.6

15.3.1.4　A204-4455 の尿中薬物動態

ミロガバリン単独投与時及びプロベネシド併用投与時の、A204-4455 の平均累積尿中回収率の推移を図 2.7.6.15-4 に示す。また、A204-4455 の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-9 に示す。

いずれの時点でも、ミロガバリン単独投与時及びプロベネシド併用投与時の A204-4455 の累積尿中回収量はわずかであった。CLr の算術平均値が、ミロガバリン単独投与時と比較してプロベネシド併用投与時で約 1/10 に減少しており、A204-4455 の Ae、Ae,%Dose、未変化体の Ae に対する代謝物の比、及び Fe の算術平均値も同様に低下した。

図 2.7.6.15-4　ミロガバリン単独投与時及びプロベネシド併用投与時の A204-4455 の平均累積尿中回収率の推移: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験



算術平均値（SD）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Figure 9.5

表 2.7.6.15-9　ミロガバリン単独投与時及びプロベネシド併用投与時の A204-4455 の尿中薬物動態パラメータ：米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）		ミロガバリン (n = 30)	ミロガバリン＋プロベネシド (n = 30)
$Ae_{0\text{-}6h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.0857（0.0358）	0.00711（0.00345）
$Ae_{6\text{-}12h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.0210（0.00828）	0.00344（0.00174）
$Ae_{12\text{-}24h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.00506（0.00324）	0.000896（0.00104）
$Ae_{24\text{-}48h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.000119（0.000411）	0.00（0.00）
$Ae_{48\text{-}72h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.00（0.00）	0.00（0.00）
Ae（mg）	算術平均値（SD）	0.112（0.0401）	0.0115（0.00493）
Fe	算術平均値（SD）	0.00816（0.00292）	0.000835（0.000359）
Ae,%Dose	算術平均値（SD）	0.816（0.292）	0.0835（0.0359）
CLr（L/h）	算術平均値（SD）	1.02（0.461）	0.154（0.0799）
未変化体の Ae に対する代謝物の比 [a]	算術平均値（SD）	0.0133（0.00475）	0.00133（0.000604）

a: Ae の未変化体（ミロガバリン）に対する代謝物（A204-4455）の比（A204-4455／ミロガバリン）は、代謝物の分子量（191.27）及び未変化体の分子量（209.28）を用いて算出した。
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9.7

15.3.2 ミロガバリンの薬物動態に及ぼすシメチジンの影響

15.3.2.1 ミロガバリンの血漿中薬物動態

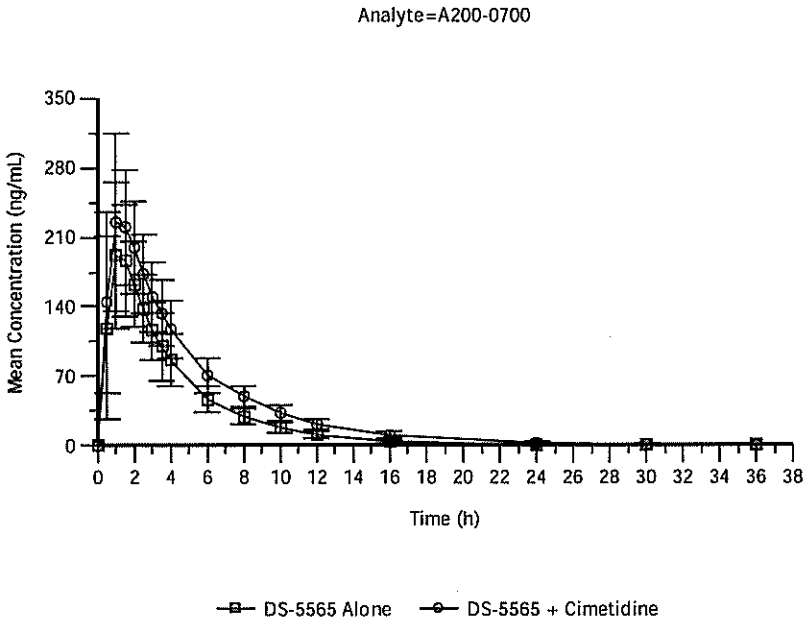
ミロガバリン単独投与時及びシメチジン併用投与時のミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.15-5 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを

表 2.7.6.15-10 に示す。

ミロガバリンの平均血漿中濃度は、ミロガバリン単独投与時と比較してシメチジン併用投与時で顕著に上昇した。ミロガバリンの Tmax の中央値は、単独投与時及び併用投与時でいずれも 1.00 時間で変化はなかった。ミロガバリン単独投与時と比較して、シメチジン併用投与時の Cmax の算術平均値は約 1.2 倍に上昇し、AUClast の算術平均値は約 1.4 倍に増加した。AUCinf も AUClast と同様の傾向が認められた。ミロガバリン単独投与時と比較して、シメチジン併用投与時の $T_{1/2}$ の算術平均値はやや遅延した。CL/F の算術平均値は、ミロガバリン単独投与時と比較してシメチジン併用投与時で低下し、Vz/F の算術平均値に明らかな違いは認められなかった。

なお、投与 2 日目（24 時間時点）のミロガバリンの投与前にシメチジンはほぼ定常状態に達し、併用投与中もその状態が持続した。

図 2.7.6.15-5　単独投与時及びシメチジン併用投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験



算術平均値（SD）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Figure 9.7

表 2.7.6.15-10　単独投与時及びシメチジン併用投与時の ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）		ミロガバリン (n = 30)	ミロガバリン＋シメチジン (n = 30)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	227（55.0）	265（60.3）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.00（0.50, 2.50）	1.00（0.50, 2.00）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	840（178）	1200（239）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	852（178）	1210（238）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	2.93（0.486）	3.92（0.569）
CL/F（L/h）	算術平均値（SD）	18.4（3.92）	12.8（2.67）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	77.9（21.4）	72.6（18.5）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9.9

ミロガバリン単独投与時とシメチジン併用投与時のミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.15-11 に示す。

ミロガバリン単独投与時とシメチジン併用投与時のミロガバリンの Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）（90% CI）は、それぞれ 1.17（1.11～1.24）、1.44（1.40～1.47）、及び 1.43（1.40～1.46）であった。90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲外であることから、ミロガバリンの薬物動態に対するシメチジンの影響が認められた。

表 2.7.6.15-11　単独投与時とシメチジン併用投与時の
ミロガバリンの薬物動態パラメータの比較: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）	投与方法	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [a]	比の 90% CI
Cmax (ng/mL)	ミロガバリン＋シメチジン	258.4591	1.1712	1.1100, 1.2358
	ミロガバリン	220.6783		
AUClast (ng·h/mL)	ミロガバリン＋シメチジン	1181.4464	1.4370	1.4030, 1.4719
	ミロガバリン	822.1532		
AUCinf (ng·h/mL)	ミロガバリン＋シメチジン	1191.7850	1.4291	1.3959, 1.4630
	ミロガバリン	833.9478		

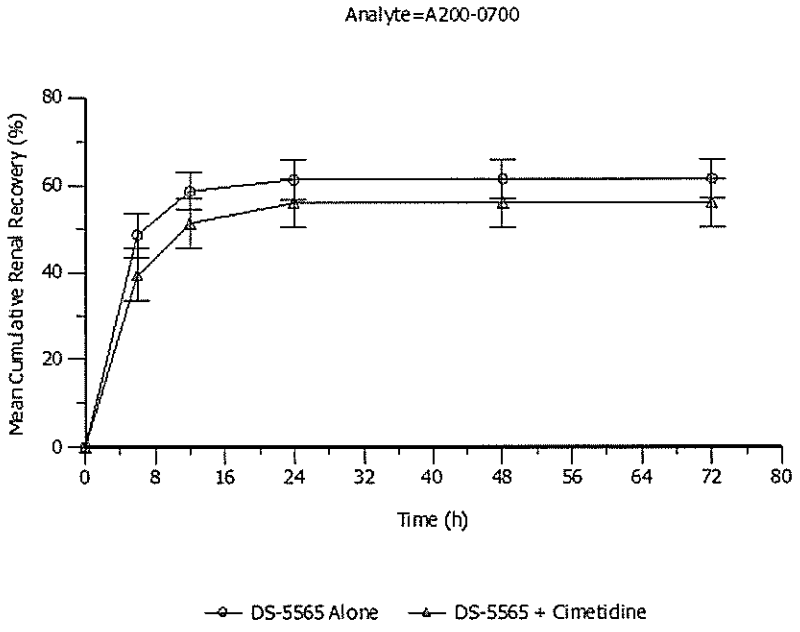
n = 30
a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9.10

15.3.2.2　ミロガバリンの尿中薬物動態

ミロガバリン単独投与時及びシメチジン併用投与時の、ミロガバリンの平均累積尿中回収率の推移を図 2.7.6.15-6 に示す。また、ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-12 に示す。

ミロガバリンの Ae 及び Ae,%Dose の算術平均値は、ミロガバリン単独投与時と比較してシメチジン併用投与時でやや減少した。CLr の算術平均値は、ミロガバリン単独投与時と比較してシメチジン併用投与時で大幅に低下した。

図 2.7.6.15-6　単独投与時及びシメチジン併用投与時の
ミロガバリンの累積尿中回収率の推移: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験



算術平均値（SD）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Figure 9.8

表 2.7.6.15-12　単独投与時及びシメチジン併用投与時の
ミロガバリンの尿中薬物動態パラメータ：米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）		ミロガバリン (n = 30)	ミロガバリン＋シメチジン (n = 30)
$Ae_{0\text{-}6h}$（mg）	算術平均値（SD）	7.29（0.753）	5.90（0.912）
$Ae_{6\text{-}12h}$（mg）	算術平均値（SD）	1.50（0.354）	1.79（0.322）
$Ae_{12\text{-}24h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.399（0.177）	0.690（0.215）
$Ae_{24\text{-}48h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.0204（0.0549）	0.00（0.00）
$Ae_{48\text{-}72h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.00903（0.0494）	0.00（0.00）
Ae（mg）	算術平均値（SD）	9.22（0.655）	8.38（0.840）
Fe	算術平均値（SD）	0.615（0.0437）	0.559（0.0560）
Ae,%Dose	算術平均値（SD）	61.5（4.37）	55.9（5.60）
CLr（L/h）	算術平均値（SD）	11.3（2.39）	7.17（1.68）

Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9.11

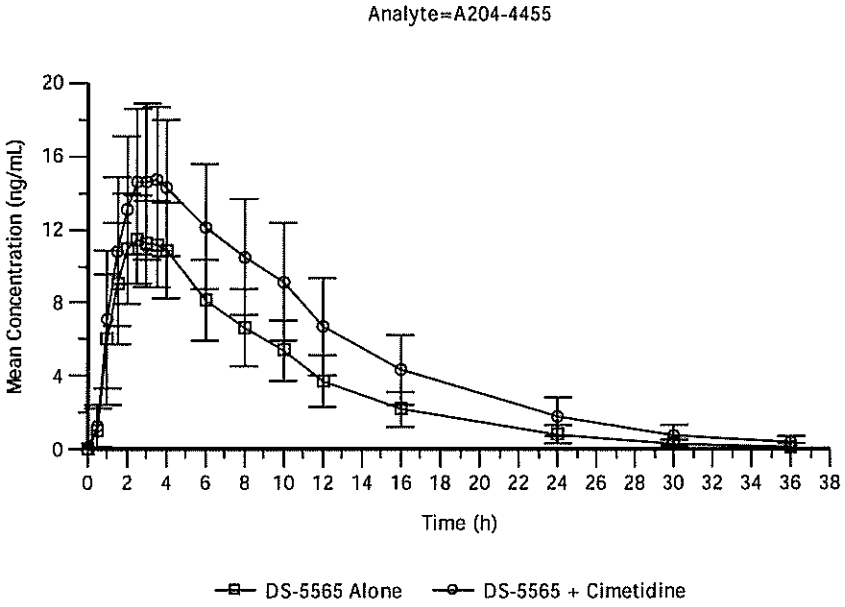
15.3.2.3　A204-4455 の血漿中薬物動態

ミロガバリン単独投与時及びシメチジン併用投与時の A204-4455 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.15-7 に示す。また、A204-4455 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-13 に示す。

A204-4455 の平均血漿中濃度は、ミロガバリン単独投与時と比較してシメチジン併用投与時でやや上昇した。ミロガバリンの Tmax の中央値は、ミロガバリン単独投与時で 3.00 時間、シメチジン併用投与時で 3.25 時間であり、ほとんど変化はなかった。ミロガバリン単独投与時と比較して、シメチジン併用投与時の Cmax の算術平均値は約 1.25 倍に上昇し、AUClast の算術平均値は約 1.6 倍に増加した。AUCinf も AUClast と同様の傾向が認められた。$T_{1/2}$ の算術平均値に明らかな違いは認められなかった。

分子量で調整した未変化体の AUCinf に対する代謝物の比（A204-4455／ミロガバリン）は、ミロガバリン単独投与時と比較してシメチジン併用投与時でやや高く、シメチジンの存在下で A204-4455 産生はやや増加した。

図 2.7.6.15-7　ミロガバリン単独投与時及びシメチジン併用投与時の A204-4455 の血漿中濃度推移: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験



算術平均値（SD）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Figure 9.9

表 2.7.6.15-13　ミロガバリン単独投与時及びシメチジン併用投与時の A204-4455 の血漿中薬物動態パラメータ: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）		ミロガバリン (n = 30)	ミロガバリン＋シメチジン (n = 30)
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	12.3（2.76）	15.4（4.18）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	3.00（2.00, 4.00）	3.25（2.00, 6.00）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	115（33.1）	184（62.6）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	116（33.2）	186（62.6）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	5.07（1.05）	6.04（1.39）
未変化体の AUCinf に対する代謝物の比 [a]	算術平均値（SD）	0.154（0.0497）	0.172（0.0673）

a: AUCinf の未変化体（ミロガバリン）に対する代謝物（A204-4455）の比（A204-4455／ミロガバリン）は、代謝物の分子量（191.27）及び未変化体の分子量（209.28）を用いて算出した。
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9.12

ミロガバリン単独投与時とシメチジン併用投与時の A204-4455 の血漿中薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.15-14 に示す。

ミロガバリン単独投与時とシメチジン併用投与時の A204-4455 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）（90% CI）は、それぞれ 1.24（1.17～1.32）、1.58（1.48～1.67）、及び 1.57（1.48～1.67）であった。

表 2.7.6.15-14　ミロガバリン単独投与時とシメチジン併用投与時の A204-4455 の薬物動態パラメータの比較: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）	投与方法	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の比 [a]	比の 90% CI
Cmax (ng/mL)	ミロガバリン＋シメチジン	14.9051	1.2445	1.1716, 1.3219
	ミロガバリン	11.9766		
AUClast (ng·h/mL)	ミロガバリン＋シメチジン	174.9408	1.5760	1.4844, 1.6732
	ミロガバリン	111.0043		
AUCinf (ng·h/mL)	ミロガバリン＋シメチジン	176.5463	1.5730	1.4830, 1.6684
	ミロガバリン	112.2359		

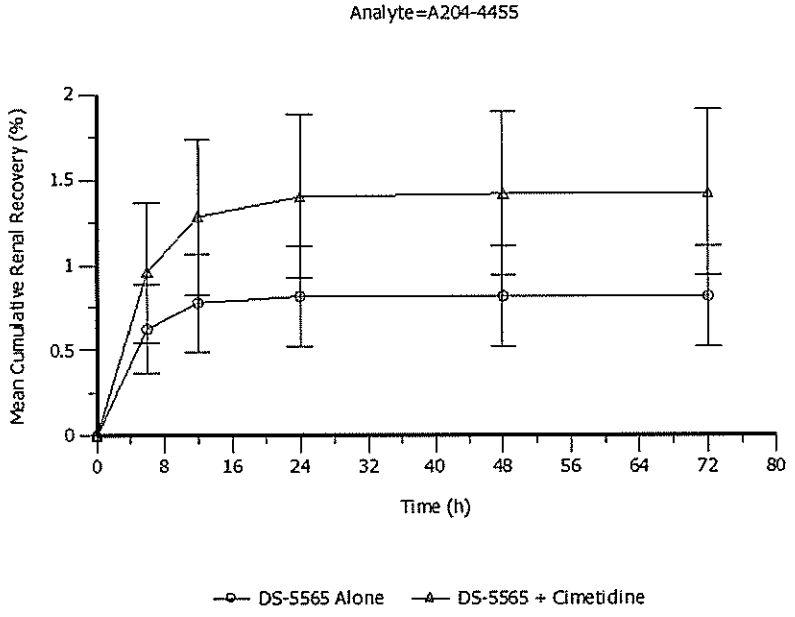
n = 30
a: 単独投与時に対する併用投与時の幾何最小二乗平均値の比
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9.13

15.3.2.4　A204-4455 の尿中薬物動態

ミロガバリン単独投与時及びシメチジン併用投与時の、A204-4455 の平均累積尿中回収率の推移を図 2.7.6.15-8 に示す。また、A204-4455 の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-15 に示す。

いずれの時点でも、ミロガバリン単独投与時及びシメチジン併用投与時の A204-4455 の累積尿中回収量はわずかであった。ミロガバリン単独投与時と比較して、シメチジン併用投与時の A204-4455 の Ae の算術平均値及び Ae,%Dose の算術平均値は、約 2 倍に増加した。CLr の算術平均値に明らかな違いは認められなかった。

図 2.7.6.15-8　ミロガバリン単独投与時及びシメチジン併用投与時の A204-4455 の累積尿中回収率の推移: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験



算術平均値（SD）
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Figure 9.10

表 2.7.6.15-15　ミロガバリン単独投与時及びシメチジン併用投与時の A204-4455 の尿中薬物動態パラメータ：米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

項目（単位）		ミロガバリン (n = 30)	ミロガバリン＋シメチジン (n = 30)
$Ae_{0\text{-}6h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.0857（0.0358）	0.131（0.0563）
$Ae_{6\text{-}12h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.0210（0.00828）	0.0444（0.0157）
$Ae_{12\text{-}24h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.00506（0.00324）	0.0160（0.00777）
$Ae_{24\text{-}48h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.000119（0.000411）	0.00222（0.00245）
$Ae_{48\text{-}72h}$（mg）	算術平均値（SD）	0.00（0.00）	0.000832（0.00456）
Ae（mg）	算術平均値（SD）	0.112（0.0401）	0.195（0.0665）
Fe	算術平均値（SD）	0.00816（0.00292）	0.0142（0.00485）
Ae,%Dose	算術平均値（SD）	0.816（0.292）	1.42（0.485）
CLr（L/h）	算術平均値（SD）	1.02（0.461）	1.13（0.439）
未変化体の Ae に対する代謝物の比[a]	算術平均値（SD）	0.0133（0.00475）	0.0254（0.00818）

a: Ae の未変化体（ミロガバリン）に対する代謝物（A204-4455）の比（A204-4455／ミロガバリン）は、代謝物の分子量（191.27）及び未変化体の分子量（209.28）を用いて算出した。
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9.14

15.4 安全性の結果

15.4.1 有害事象・副作用の分析

15.4.1.1 有害事象発現状況

15.4.1.1.1 有害事象発現率

有害事象の発現状況を表 2.7.6.15-16 に示す。

有害事象発現率は、ミロガバリン単独投与時で 16.7%（5/30）、プロベネシド単独投与時で 3.3%（1/30）、プロベネシド併用投与時で 23.3%（7/30）であった。また、シメチジン単独投与時で 3.3%（1/30）、シメチジン併用投与時で 30.0%（9/30）であった。

プロベネシド併用投与時に発現率が高かった有害事象は、浮動性めまい、頭痛、及び傾眠であり、各 2 名に認められた。いずれの有害事象も、プロベネシド単独投与時には認められず、ミロガバリン単独投与時には各 1 名に認められた。

シメチジン併用投与時に発現率が高かった有害事象は、便秘及び浮動性めまいであり、それぞれ 4 名及び 2 名に認められた。いずれの有害事象も、シメチジン単独投与時には認められず、ミロガバリン単独投与時には各 1 名に認められた。

表 2.7.6.15-16　有害事象の発現状況: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

対象集団		ミロガバリン	プロベネシド	ミロガバリン＋プロベネシド	シメチジン	ミロガバリン＋シメチジン
評価被験者数		30	30	30	30	30
発現被験者数（%）		5（16.7）	1（3.3）	7（23.3）	1（3.3）	9（30.0）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	0	0	0	0	1（3.3）
眼障害	眼乾燥	0	0	1（3.3）	0	0
	霧視	0	0	1（3.3）	0	0
	視力障害	0	0	1（3.3）	0	0
胃腸障害	腹痛	0	0	0	0	1（3.3）
	便秘	1（3.3）	0	1（3.3）	0	4（13.3）
	放屁	0	0	0	0	1（3.3）
	悪心	0	0	1（3.3）	1（3.3）	1（3.3）
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	0	0	1（3.3）	0	0
	疲労	1（3.3）	0	0	0	0
	血管穿刺部位疼痛	0	0	1（3.3）	0	0
感染症および寄生虫症	結膜炎	0	0	0	0	1（3.3）
	外耳炎	0	0	0	0	1（3.3）
傷害、中毒および処置合併症	眼の貫通性外傷	0	0	0	0	1（3.3）
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0	0	0	0	1（3.3）
	筋肉痛	0	0	1（3.3）	0	0
	頚部痛	0	1（3.3）	0	0	0
神経系障害	注意力障害	0	0	1（3.3）	0	0
	浮動性めまい	1（3.3）	0	2（6.7）	0	2（6.7）
	頭痛	1（3.3）	0	2（6.7）	0	0
	傾眠	1（3.3）	0	2（6.7）	0	1（3.3）
	振戦	1（3.3）	0	1（3.3）	0	0
精神障害	多幸気分	0	0	1（3.3）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	0	0	0	0	1（3.3）

MedDRA/J V.18.0
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 10.2

15.4.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象発現率は 6.7%(2/30)、軽度は 36.7%（11/30）であり、ほとんどの有害事象は軽度であった。中等度の有害事象の内訳は、便秘及び好中球減少症であり、いずれもシメチジン併用投与時の各 1 名に認められた。

15.4.1.2　副作用発現状況

15.4.1.2.1　副作用発現率

副作用の発現状況を表 2.7.6.15-17 に示す。

副作用の発現率は、ミロガバリン単独投与時で 13.3%（4/30）、プロベネシド単独投与時で 0%、プロベネシド併用投与時で 16.7%（5/30）であった。また、シメチジン単独投与時で 3.3%（1/30）、シメチジン併用投与時で 6.7%（2/30）であった。

プロベネシド併用投与時に発現率が高かった副作用は、浮動性めまい及び傾眠であり、各 2 名に認められた。いずれの副作用も、プロベネシド単独投与時には認められず、ミロガバリン単独投与時には各 1 名に認められた。

シメチジン併用投与時に発現率が高かった副作用は浮動性めまいであり、2 名に認められた。浮動性めまいは、シメチジン単独投与時には認められず、ミロガバリン単独投与時には 1 名に認められた。

副作用のうちシメチジン単独投与時の 1 名に発現した悪心を除いて、いずれの副作用もミロガバリンとの因果関係が否定できなかった。

表 2.7.6.15-17　副作用の発現状況: 米国プロベネシド／シメチジン DDI 試験

対象集団		ミロガバリン	プロベネシド	ミロガバリン＋プロベネシド	シメチジン	ミロガバリン＋シメチジン
評価被験者数		30	30	30	30	30
発現被験者数（%）		4（13.3）	0	5（16.7）	1（3.3）	2（6.7）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）				
眼障害	眼乾燥	0	0	1（3.3）	0	0
	霧視	0	0	1（3.3）	0	0
	視力障害	0	0	1（3.3）	0	0
胃腸障害	悪心	0	0	1（3.3）	1（3.3）	1（3.3）
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	0	0	1（3.3）	0	0
	疲労	1（3.3）	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	0	0	1（3.3）	0	0
神経系障害	注意力障害	0	0	1（3.3）	0	0
	浮動性めまい	1（3.3）	0	2（6.7）	0	2（6.7）
	頭痛	1（3.3）	0	1（3.3）	0	0
	傾眠	1（3.3）	0	2（6.7）	0	1（3.3）
	振戦	1（3.3）	0	1（3.3）	0	0
精神障害	多幸気分	0	0	1（3.3）	0	0

MedDRA/J V.18.0
Source: 治験総括報告書（5.3.3.4-6）Table 14.3.1.3

15.4.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

15.4.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

15.4.1.5　重要な有害事象

注目すべき有害事象（自殺行為及び自殺念慮、並びに肝酵素異常及び肝機能障害）、中止に至った有害事象、及び他の臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

15.4.2 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査、又は尿検査の平均値に、治験薬投与に関連した明らかな変化は認められなかった。1名で有害事象として認められた好中球数減少（基本語: 好中球減少症）を除き、臨床的に有意な臨床検査値異常は認められなかった。

15.4.3 バイタルサイン

臨床的に有意なバイタルサインの変動は認められなかった。

15.4.4 心電図

臨床的に有意な心電図の変化は認められなかった。

15.4.5 身体所見

臨床的に有意な身体所見の変化は認められなかった。

15.4.6 Columbia Suicide Severity Rating Scale

自殺念慮及び自殺行為の評価尺度である C-SSRS を用いて、自殺傾向を評価した。
試験期間中に自殺念慮及び自殺行為は認められなかった。

15.5 結論

- ミロガバリン単独投与時とプロベネシド併用投与時のミロガバリンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）（90% CI）は、それぞれ 1.29（1.22～1.36）及び 1.76（1.72～1.80）であった。90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲外であることから、ミロガバリンの薬物動態に対するプロベネシドの影響が認められた。
- ミロガバリン単独投与時とシメチジン併用投与時のミロガバリンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）（90% CI）は、それぞれ 1.17（1.11～1.24）及び 1.44（1.40～1.47）であった。90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲

外であることから、ミロガバリンの薬物動態に対するシメチジンの影響が認められた。

- 健康被験者にミロガバリン 15 mg を単独もしくはプロベネシド又はシメチジンと併用で単回投与したときの忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、及び中止に至った有害事象は認められなかった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、後遺症なく回復した。

16. DS-5565 第 I 相試験—A randomized, double-blind, single-dose, placebo and positive controlled crossover study to evaluate the effect of therapeutic and supratherapeutic exposure to DS-5565 on QTc interval duration in healthy male and female subjects—

……資料番号 5.3.4.1-1

16.1 試験方法

表 2.7.6.16-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略: 米国 Thorough QTc 試験（1/4）

試験の目的	主要目的: • 健康男女被験者にミロガバリン 15 mg（治療域用量）及び 50 mg（治療域を超える用量）を単回経口投与したときの、心拍数により補正した QT 間隔（corrected QT interval: QTc）に及ぼす治療域及び治療域を超える血漿中曝露量の影響を評価する。 副次目的: 1) 健康男女被験者でのモキシフロキサシン、並びにミロガバリンの 15 及び 50 mg の安全性及び忍容性を評価する。 2) 健康男女被験者を対象として、陽性対照であるモキシフロキサシンを用いて、QT 間隔及び QTc 延長の検出能力を評価する。 3) 健康男女被験者にミロガバリン 15 及び 50 mg を単回経口投与したときの、ミロガバリンの薬物動態を検討する。 4) QTc に及ぼすミロガバリンの影響に関する曝露-応答関係を評価する。 探索的目的: • 健康男女被験者にミロガバリン 15 及び 50 mg を単回経口投与したときの、ラクタム体代謝物（A204-4455）の薬物動態を検討する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 45 歳以下、体格指数（body mass index: BMI）が 19 kg/m^2 以上 31 kg/m^2 以下の男女 2) 妊娠の可能性がない女性の場合、以下のいずれかに該当する者 • 初回投与 6 ヵ月以上前に不妊手術（卵管結紮術もしくは両側卵巣又は子宮摘出術）を実施 • 初回投与 24 ヵ月以上前に自然閉経（無月経）となり、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）が 40 mIU/mL 以上 妊娠可能な女性の場合、スクリーニングの 3 ヵ月以上前からホルモン剤以外の避妊法を行っており、スクリーニングから最終投与 30 日後までは、通常の方法に加え、殺精子剤が入ったコンドームの使用に同意した者 ホルモン剤以外の避妊法には、子宮内避妊器具、バリア法、殺精子剤、又はこれらの併用を含むものとする。 3) 女性の場合、スクリーニング時及び各投与期の投与前の血清妊娠検査が陰性の者 4) 男性の場合、初回投与から最終投与 90 日後まで、性交の際にコンドーム及び殺精子剤の使用に同意した者 5) 男性の場合、試験期間中及び最終投与 90 日後まで、精子提供しないことに同意した者

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略: 米国 Thorough QTc 試験（2/4）

選択基準・除外基準（つづき）	6) 試験期間中及び最終投与 4 週間後まで、血液、血漿、血小板、又はその他の血液成分を提供しないことに同意した者 7) 初回投与 2 日前から試験期間を通して、アルコール、コーラ、茶、コーヒー、チョコレート、及びその他のカフェイン含有飲料及び食品を摂取しないことに同意した者 8) スクリーニング時の既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図、血液生化学検査、血液学的検査、ウイルス検査、及び尿検査の結果に基づき健康と判断された者 9) スクリーニング前に、文書による同意が得られた者。立会人の連署及び連署日も記入の上、被験者の署名日をもって、同意文書を文書化する。被験者は、適切な Health Insurance Portability and Accountability Act（HIPAA）承諾書にも署名及び署名日を記入する。 2. 除外基準 1) 初回投与後 14 日以内に、処方された又は市販の全身治療薬、局所治療薬、もしくは漢方薬を使用する者 2) 初回投与までの 3 ヵ月以内に経口、注射、又は埋め込み型ホルモン剤による避妊法、もしくはホルモン補充療法を受けた女性 3) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある手術歴（消化管手術等。胆嚢切除及び虫垂切除は除く）がある者 4) 臨床検査値が基準値範囲外であり、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要であると判断された者 • スクリーニング時及び第 1 期の投与前の肝機能検査値（AST [GOT]、ALT [GPT]、総ビリルビン、及び ALP）は基準値上限以下であること • スクリーニング時及び初回投与前のヘモグロビン値が基準値下限以上であること • 被験者の試験継続の可否は、第 2～4 期の投与前の臨床検査結果に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が判断した。 5) スクリーニング時に、10 分間安静後の仰臥位収縮期／拡張期血圧が 140/90 mmHg を超える又は 90/50 mmHg 未満であり、1 時間以上後に実施した再検査でも確認された者 6) スクリーニング時に、10 分間安静後の仰臥位脈拍数が 40～100 回／分の範囲外の者 7) 先天性 QT 延長症候群の家族歴、原因不明で溺れたことがある、もしくはあらゆる失神又は意識消失の既往歴がある者 8) スクリーニング時（仰臥位で 10 分以上安静後）に 3 回連続で記録した心電図（間隔は 1 分以上、すべての測定は 10 分以内）の Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Fridericia's formula: QTcF）の平均値が 450 ms を超える者 9) スクリーニング時の心電図に、QT 間隔の正確な測定に影響を及ぼす異常波形がある者 10) 初回投与までの 56 日以内に大量の献血をした者又は重大な失血があった者 11) 初回投与までの 7 日以内に血漿成分献血を行った者 12) 初回投与までの 30 日以内に輸血又は血液製剤の投与を受けた者 13) 現在他の試験に参加している者、又は初回投与までの 30 日以内に他の試験に参加していた者 14) アルコール摂取量が週に 28 単位を超える男性又は週に 21 単位を超える女性、もしくは過去 2 年以内に重大なアルコール依存症又は薬物乱用の既往歴のある者 15) 初回投与までの 3 ヵ月以内にタバコ製品又はニコチン含有製品（ガム又はパッチタイプの禁煙補助薬等）を使用した者 16) スクリーニング時及び入院時の乱用薬物、コチニン、又はアルコール検査が陽性であった者

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略: 米国 Thorough QTc 試験（3/4）

選択基準・除外基準（つづき）	17) 妊娠中（検査結果に基づく）又は授乳中の者 18) 適切な避妊法を使用していない者 19) 初回投与までの 4 週以内に臨床的に重要な疾患を発症した者 20) B 型肝炎表面(hepatitis B surface: HBs)抗原、C 型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV）抗体、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）抗体が陽性の者 21) スクリーニング時の既往歴、身体所見、臨床検査、又は 12 誘導心電図の結果から、臨床的に重要な、肝疾患、腎疾患、心血管疾患（深部静脈血栓症又は肺塞栓症等）、精神疾患、肺疾患、代謝疾患、内分泌疾患、神経疾患（過去 6 ヵ月以内の一過性脳虚血発作又は脳卒中等）、感染症、消化器疾患（薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある状態等）、血液疾患、癌疾患、網膜症、又はその他の内科的疾患の既往歴又は合併症があると、治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 22) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 23) コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）の回答内容に基づき、自殺傾向又は自殺企図の既往歴が認められた者 24) 薬剤（ペニシリンを除く）に対する重度の副作用を発現している又は既往歴がある者、もしくはベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸、プレガバリン、ガバペンチン、モキシフロキサシン、又はキノロン系抗生物質に対する過敏症の既往歴がある者 25) 重症筋無力症、糖尿病、又は冠状動脈性心疾患がある者、もしくは精神疾患の既往歴がある者 26) 複数の錠剤の服薬が困難な者 27) 治験責任医師又は治験分担医師が、本試験に参加すべきではないと判断した者 28) 実施医療機関の被雇用者 29) 本試験の被験者の家族
試験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー、単回投与試験
被験者数	投与被験者: 56 名（各投与順序で 14 名） 完了被験者: 53 名 中止被験者: 3 名（中止理由: 有害事象 2 名、指示不遵守のため治験責任医師による中止 1 名） 解析対象被験者 薬物動態: 55 名 安全性　: 56 名 心力学　: 56 名
治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 DS5565F1S11T03） ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 DS5565F2S11T05） ミロガバリン製剤に対応するプラセボ錠（ロット番号 DS5565F1H11T01） モキシフロキサシン 400 mg 錠（ロット番号 54O2GOG） モキシフロキサシン製剤に対応するプラセボ錠（ロット番号 C1212004）
用法・用量 投与期間	以下の A、B、C、又は D の投与方法で、下表に従い投与した。各投与期の間には、7 日間以上の休薬期間を設けた。 A（治療域用量）　: ミロガバリン 15 mg（5 mg 錠 1 錠、10 mg 錠 1 錠）、ミロガバリンプラセボ錠 3 錠、及びモキシフロキサシンプラセボ錠 1 錠を単回経口投与 B（治療域を超える用量）: ミロガバリン 50 mg（10 mg 錠 5 錠）及びモキシフロキサシンプラセボ錠 1 錠を単回経口投与 C（プラセボ対照）　: ミロガバリンプラセボ錠 5 錠及びモキシフロキサシンプラセボ錠 1 錠を単回経口投与 D（陽性対照）　: モキシフロキサシン 400 mg（400 mg 錠 1 錠）及びミロガバリンプラセボ錠 5 錠を単回経口投与

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略: 米国 Thorough QTc 試験（4/4）

用法・用量 投与期間（つづき）	投与順序　第 1 期　第 2 期　第 3 期　第 4 期　被験者数 1　A　B　C　D　14 2　B　D　A　C　14 3　C　A　D　B　14 4　D　C　B　A　14
評価項目	1)　薬物動態 ミロガバリン及びラクタム体代謝物（A204-4455）の薬物動態パラメータ 2)　安全性 有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査 QTc に及ぼすミロガバリンの治療域及び治療域を超える血漿中曝露量の影響
評価スケジュール	表 2.7.6.16-2 参照
統計解析手法	主要評価項目として各投与量のミロガバリン投与時の QTcF のベースラインからの変化量（change from baseline QTcF: ΔQTcF）の最小二乗平均値のプラセボ投与時との差（placebo-corrected change from baseline QTcF: ΔΔQTcF）をもとに QTc に及ぼすミロガバリンの影響を評価した。QT 間隔及び Bazzet 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval using Bazett's formula: QTcB）のベースラインからの変化量並びに ΔQTcF は反復測定による共分散分析を用いて、各投与方法での変化量が各評価時点で 0 に等しいかを検定した。また、ミロガバリン投与時とプラセボ投与時、モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の間の、QT 間隔及び QTcB のベースラインからの変化量並びに ΔQTcF の平均値の差を推定した。本試験では、モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の平均値の差の片側 95% CI の下限が投与 1 時間後、2 時間後、又は 3 時間後のうち 1 時点以上で、5 ms を上回った場合、分析感度が確認されたとした。QTc のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ投与時との差の片側 95% CI の上限が、いずれの評価時点でも 10 ms 以下の場合、QTc 延長作用がないと定義した。

表 2.7.6.16-2　評価スケジュール: 米国 Thorough QTc 試験

時期	スクリーニング[a]	入院（第1期）	第1期～第4期																		退院（第4期のDay 3）又は早期中止時
Day	−21～−1	−1	1																2	3	
項目／時間			投与前	−0.75	−0.5	−0.25	0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	24	48	
同意取得	X																				
既往歴、前治療薬	X	X																			
身体所見（体重を含む）	X	X[b]																			X[c]
身長・BMI	X																				
薬物、コチニン及びアルコールスクリーニング	X	X																			
ウイルス検査	X																				
血清妊娠検査	X	X[b]																			X[c]
FSH[d]	X																				
血液学的検査、血液生化学検査、尿検査	X	X[b]																			
C-SSRS	X																				
12誘導心電図（3回記録）	X	X[b]	X								X					X					X[c]
バイタルサイン（血圧、心拍数、口腔体温、及び呼吸数）	X	X[b]																			X[e]
バイタルサイン（血圧、心拍数）			X								X				X		X		X	X	X	
ジェノタイピング検体			X[f]																		
ホルター心電図			←X→																		
心力学心電図				X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		
治験薬投与							X														
ミロガバリンの血漿中濃度測定用検体			X[g]					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象	←X→																				
併用薬	←X→																				
入院[h]		←X→																			

a: 初回投与までの21日以内に実施した。
b: 第2期、第3期、及び第4期の投与前日にも実施した。
c: 退院前日に実施可とした。
d: FSHは自然閉経後女性のみ測定した。
e: 投与48時間後の血圧及び心拍数を測定した場合、これらのバイタルサインを繰り返し測定する必要はないこととした。
f: 第1期のみ採取した。
g: 投与前60分以内に採取した。
h: 被験者は第1期の投与前日（Day −1）から投与期終了（第4期のDay 3）まで入院した。

16.1.1 被験者数の設定根拠

QTc 延長の非劣性マージンを 10 ms とし、片側有意水準 5%での仮説検定に基づき被験者数を算出した。被験者内標準偏差を 7 ms と仮定し、ミロガバリン投与時とプラセボ投与時の QTc の予想される差が 5 ms 以下（最大の差が認められるのは 3 評価時点以下）、QTc の差の標準偏差を 7 ms と仮定し、検出力を 85%としたときに必要とされる評価可能被験者数は 44 名と算出された。44 名以上が試験を完了するために、脱落を考慮して 56 名の健康男女被験者を登録し、4 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けることとした。

16.1.2 用法・用量の設定根拠

本試験では、ミロガバリン 15 mg 単回投与を治療域用量とした。15 mg 1 日 2 回の投与は、臨床で想定される治療域用量であり、先行試験で良好な忍容性が認められた。ミロガバリンは $T_{1/2}$ が短く（健康成人で 3～4 時間、高齢被験者で 4～7 時間）、また 14 日間の反復投与後に蓄積率が約 1.2 と低かったことから、ミロガバリン 15 mg 単回投与時の曝露量（Cmax 等）は、ミロガバリン 15 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態と同程度と予測された。

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）は治療域を超える用量での thorough QTc 試験の実施を要求している。本試験では、治療域を超える用量を、薬剤のクリアランスに障害を有する被験者での曝露量を上回ると想定される用量とした。米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）で、ミロガバリン 3～30 mg を投与したときの忍容性は良好であり、50 mg 投与時には、浮動性めまい及び傾眠の重症度の悪化並びに発現率の増加が認められた。ミロガバリン 75 mg 投与時には、重度の浮動性めまい、傾眠、及び歩行障害が認められ、ミロガバリン 75 mg の忍容性はないと判断された。そのため、治療域を超える用量として 50 mg を選択した。

ミロガバリンは主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能障害によりミロガバリンの排泄は影響を受け曝露量が増加する。欧州腎機能障害 PK 試験（5.3.3.3-4）で、腎機能正常者に対する中等度及び重度腎機能障害患者での Cmax の比の平均値は、それぞれ約 1.25 及び 1.5 であった。先行試験の結果、治療域を超える用量であるミロガバリン 50 mg を投与したときの曝露量（Cmax: 671 ng/mL）は、治療域用量である 15 mg を投与したときの曝露量（Cmax: 417 ng/mL）の約 1.3 倍であったため、中等度腎機能障害患者に 15 mg を投与したときの曝露量（Cmax が腎機能正常者の約 1.25 倍）は、健康被験者に 50 mg を投与したときの曝露量の範囲内になると予想される。

以上のことから、本試験で登録された健康被験者にミロガバリン 15 及び 50 mg を投与するときのリスクベネフィット比は許容範囲内と考えられた。本試験で検討する QTc に及ぼすミロガバリンの影響は、ミロガバリン 50 mg を投与することにより、臨床試験で評価する最大投与量である 15 mg を投与したときの最悪ケースを適切に網羅できると考えられた。

16.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.16-3 に示す。

表 2.7.6.16-3　被験者背景: 米国 Thorough QTc 試験

項目（単位）		全被験者（n = 56）
年齢（歳）	平均値（SD）	32.3（6.52）
性別	男性	42（75.0）
	女性	14（25.0）
身長（cm）	平均値（SD）	170.72（9.123）
体重（kg）	平均値（SD）	77.79（12.352）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	26.57（2.831）
民族	ヒスパニック系又はラテン系	24（42.9）
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	32（57.1）
人種	白人	33（58.9）
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20（35.7）
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	3（5.4）

平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-1）Table 7.1

16.3 心力学の結果

16.3.1 心拍数への影響

いずれの投与方法でも心拍数の日内変動に大きな違いはなく、ベースラインからの心拍数の変化量にミロガバリン 15 mg、50 mg、及びプラセボ投与時で大きな違いは認められなかった。一方、モキシフロキサシン 400 mg 投与時ではほとんどの評価時点でベースラインからの増加量が 3〜5 回／分であった。各投与方法の 5〜8 名で心拍数が 50 回／分を下回り、プラセボ投与時とミロガバリン 50 mg 投与時ではいずれも 8 名に認められた。

16.3.2 心再分極に及ぼす影響: QT 間隔

QT 間隔、QTcB、及び QTcF と RR 間隔の関連性を比較した結果、いずれの投与方法でも、QTcF が最も適切に心拍数で補正されていることが示されたことから、計画通り QTcF を主要評価項目に選択した。

ミロガバリン投与時の ΔΔQTcF とその両側 90% CI の推移を図 2.7.6.16-1 に、ΔQTcF のミロガバリン投与時とプラセボ投与時の比較を表 2.7.6.16-4 に示す。また、モキシフロキサシン投与時の ΔΔQTcF とその両側 90% CI の推移を図 2.7.6.16-2 に、ΔQTcF のモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の比較を表 2.7.6.16-5 に示す。

ΔQTcF の日内変動は、ミロガバリン 15 mg、50 mg、及びプラセボ投与時で大きな違いは認められなかった。

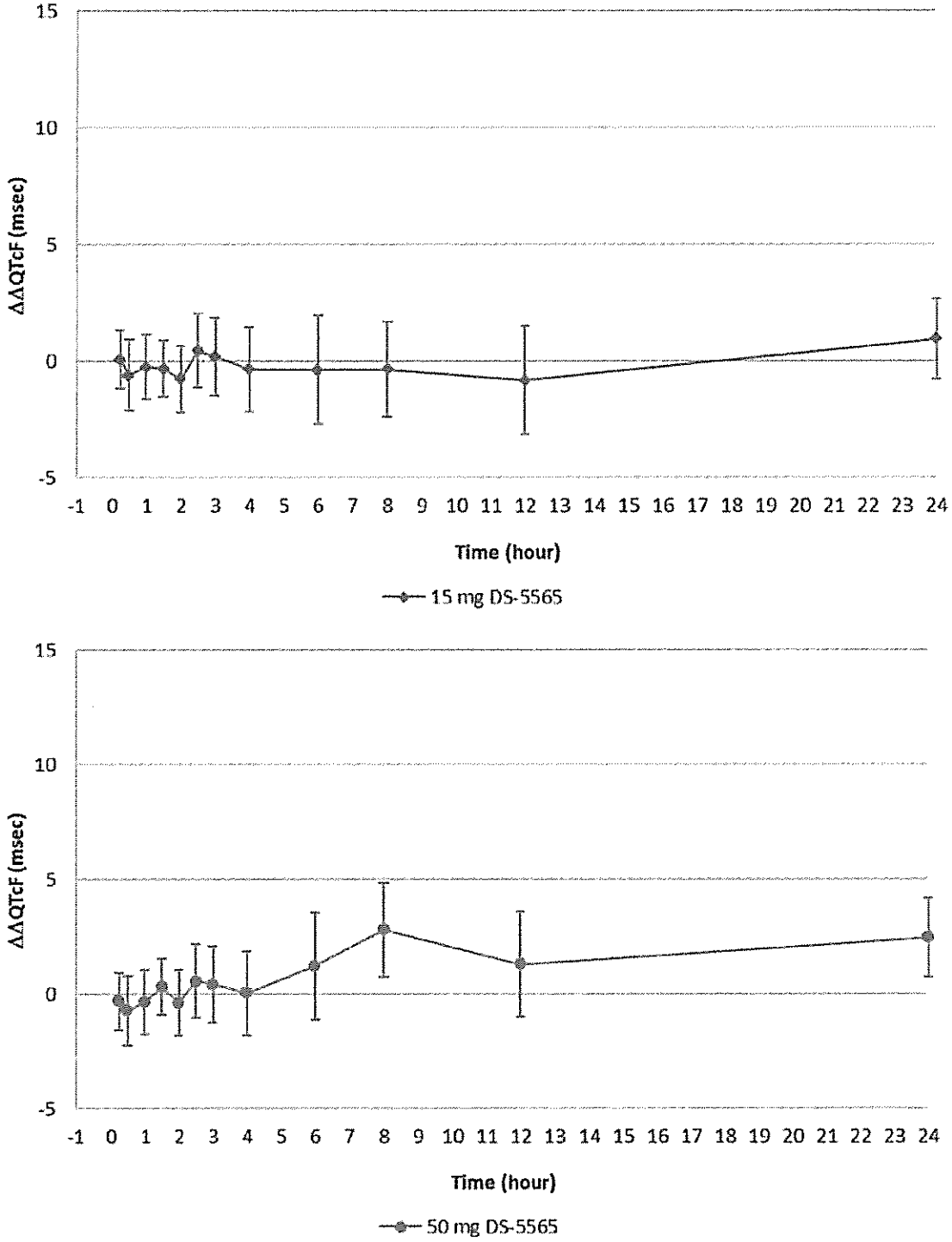
ΔΔQTcF はミロガバリン 15 mg 投与時で 1 ms 未満であり、ミロガバリン 50 mg 投与時では投与 8 時間後に最大で 2.8 ms（両側 90% CI の上限は 4.8 ms）であったことから、ΔΔQTcF に及ぼすミロガバリンの影響は小さいと考えられた。

陽性対照としたモキシフロキサシン 400 mg 投与時では、投与 3 時間後に ΔΔQTcF が最大の 11.8 ms となり、事前に規定した評価時点である投与 1 時間後、2 時間後、及び 3 時間後の

両側 90% CI の下限がそれぞれ 9.8 ms、9.4 ms、及び 10.1 ms といずれも 5 ms を上回ったため、分析感度が確認された。

ミロガバリン 50 mg 投与時に 1 名でノッチを伴う T 波が 2 回認められた。その他に T 波異常は認められなかった。

図 2.7.6.16-1　ミロガバリン投与時の ΔΔQTcF の推移: 米国 Thorough QTc 試験



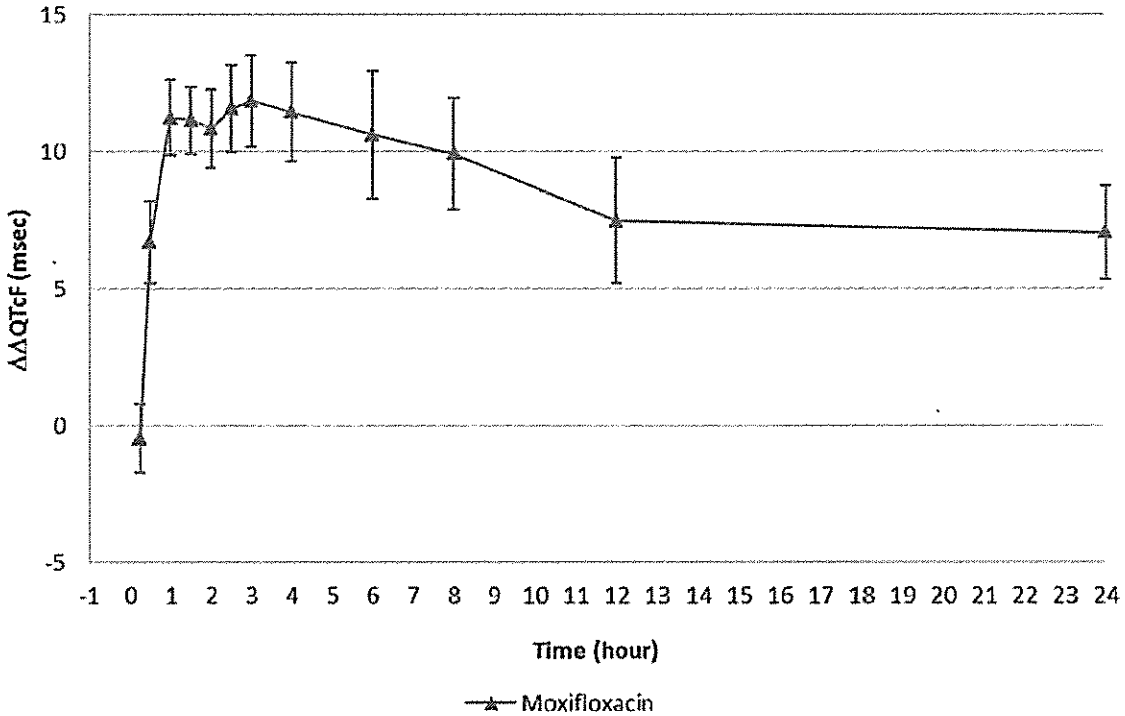
ΔQTcF の最小二乗平均値のプラセボ投与時との差（ΔΔQTcF）及び 90% CI
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11.7、Figure 11.8

表 2.7.6.16-4　ΔQTcF のミロガバリン投与時とプラセボ投与時との比較: 米国 Thorough QTc 試験

時点 (h)	ΔQTcF の最小二乗平均値 (ms)			ミロガバリン 15 mg －プラセボ		ミロガバリン 50 mg －プラセボ	
	プラセボ	ミロガバリン 15 mg	ミロガバリン 50 mg	ΔΔQTcF (ms)	両側 90% CI (ms)	ΔΔQTcF (ms)	両側 90% CI (ms)
0.25	−1.47	−1.42	−1.80	0.05	−1.21, 1.30	−0.33	−1.60, 0.93
0.5	−3.36	−3.99	−4.10	−0.63	−2.14, 0.89	−0.74	−2.26, 0.78
1	−1.73	−1.99	−2.11	−0.26	−1.65, 1.12	−0.38	−1.79, 1.02
1.5	−1.13	−1.48	−0.82	−0.35	−1.57, 0.86	0.30	−0.92, 1.53
2	−1.62	−2.39	−2.01	−0.77	−2.20, 0.66	−0.39	−1.83, 1.05
2.5	−2.31	−1.87	−1.77	0.43	−1.16, 2.03	0.54	−1.05, 2.14
3	−1.72	−1.53	−1.32	0.18	−1.49, 1.86	0.39	−1.29, 2.08
4	−1.71	−2.08	−1.69	−0.37	−2.18, 1.44	0.02	−1.80, 1.83
6	−8.67	−9.07	−7.47	−0.40	−2.73, 1.94	1.20	−1.13, 3.54
8	−5.49	−5.86	−2.69	−0.37	−2.41, 1.67	2.80	0.75, 4.84
12	−4.53	−5.37	−3.24	−0.85	−3.16, 1.47	1.28	−1.03, 3.6
24	−2.76	−1.83	−0.31	0.93	−0.77, 2.63	2.45	0.74, 4.16

Source: 治験総括報告書 (5.3.4.1-1) Table 11.2

図 2.7.6.16-2　モキシフロキサシン投与時の ΔΔQTcF の推移: 米国 Thorough QTc 試験



ΔQTcF の最小二乗平均値のプラセボ投与時との差 (ΔΔQTcF) 及び 90% CI
Source: 治験総括報告書 (5.3.4.1-1) Figure 11.9

表 2.7.6.16-5　ΔQTcF のモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の比較: 米国 Thorough QTc 試験

時点 (h)	ΔQTcF の最小二乗平均値 (ms)		モキシフロキサシン－プラセボ		両側 90% CI (ms)	両側 95% CI (ms)	両側 96.67% CI (ms)
	プラセボ	モキシフロキサシン 400 mg	ΔΔQTcF (ms)	*P*値			
0.25	−1.47	−1.95	−0.48	0.5290	−1.74, 0.78	−	−
0.5	−3.36	3.32	6.68	< 0.0001	5.18, 8.19	−	−
1	−1.73	9.50	11.23	< 0.0001	9.85, 12.61	9.60, 12.87	9.44, 13.02
1.5	−1.13	10.00	11.12	< 0.0001	9.91, 12.34	−	−
2	−1.62	9.19	10.81	< 0.0001	9.38, 12.24	9.10, 12.52	8.95, 12.66
2.5	−2.31	9.25	11.56	< 0.0001	9.97, 13.14	−	−
3	−1.72	10.13	11.84	< 0.0001	10.18, 13.51)	9.85, 13.83	9.68, 14.01
4	−1.71	9.71	11.42	< 0.0001	9.61, 13.23	−	−
6	−8.67	1.93	10.60	< 0.0001	8.27, 12.92	−	−
8	−5.49	4.41	9.90	< 0.0001	7.87, 11.93	−	−
12	−4.53	2.95	7.47	< 0.0001	5.18, 9.77	−	−
24	−2.76	4.28	7.04	< 0.0001	5.34, 8.74	−	−

−: 算出せず
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11.3

16.3.3 心伝導に及ぼす影響: PR 間隔及び QRS 間隔

いずれの投与方法でも、1 日を通して PR 間隔の変化はほとんど認められなかった。いずれの投与方法でも PR 間隔のベースラインからの変化量（change from baseline PR interval: ΔPR）は小さかった。ミロガバリン 50 mg 投与時で投与 6 時間後に ΔPR が 3.4 ms となったが、その他の評価時点では 2 ms 以下であった。

QRS 間隔のベースラインからの変化量（change from baseline QRS interval: ΔQRS）は 1 ms 以内であり、QRS 間隔に及ぼす影響は認められなかった。

PR 間隔及び QRS 間隔のカテゴリカル解析の結果、QRS 間隔が 110 ms を超えた被験者数が、プラセボ投与時（2 名 2 回）と比較してミロガバリン 50 mg 投与時（3 名 7 回）でわずかに多かった。

16.3.4 外れ値のカテゴリカル解析

QT 間隔、QTcB、及び QTcF の外れ値の概要を表 2.7.6.16-6 に、ベースラインからの変化量の外れ値の概要を表 2.7.6.16-7 に示す。

いずれの投与方法でも、QTcF が 450 ms を上回る又は ΔQTcF が 30 ms を上回った被験者は認められなかった。

表 2.7.6.16-6　QT 間隔、QTcB、及び QTcF の外れ値の概要: 米国 Thorough QTc 試験

項目	投与方法	評価被験者数	450 ms 超及び 480 ms 以下	480 ms 超及び 500 ms 以下	500 ms 超
QTcF	プラセボ	55	0	0	0
	モキシフロキサシン	56	0	0	0
	ミロガバリン 15 mg	55	0	0	0
	ミロガバリン 50 mg	54	0	0	0
QTcB	プラセボ	55	1 (1.8)	0	0
	モキシフロキサシン	56	3 (5.4)	0	0
	ミロガバリン 15 mg	55	0	0	0
	ミロガバリン 50 mg	54	2 (3.7)	0	0
QT 間隔	プラセボ	55	1 (1.8)	0	0
	モキシフロキサシン	56	6 (10.7)	0	0
	ミロガバリン 15 mg	55	3 (5.5)	0	0
	ミロガバリン 50 mg	54	3 (5.6)	0	0

該当被験者数 (%)
Source: 治験総括報告書 (5.3.4.1-1) Table 11.4

表 2.7.6.16-7　QT 間隔、QTcB、及び QTcF のベースラインからの変化量の外れ値の概要: 米国 Thorough QTc 試験

項目	投与方法	評価被験者数	30 ms 超及び 60 ms 以下	60 ms 超
QTcF	プラセボ	55	0	0
	モキシフロキサシン	56	0	0
	ミロガバリン 15 mg	55	0	0
	ミロガバリン 50 mg	54	0	0
QTcB	プラセボ	55	0	0
	モキシフロキサシン	56	12 (21.4)	0
	ミロガバリン 15 mg	55	1 (1.8)	0
	ミロガバリン 50 mg	54	3 (5.6)	0
QT 間隔	プラセボ	55	0	0
	モキシフロキサシン	56	1 (1.8)	0
	ミロガバリン 15 mg	55	0	0
	ミロガバリン 50 mg	54	3 (5.6)	0

該当被験者数 (%)
Source: 治験総括報告書 (5.3.4.1-1) Table 11.5

16.3.5 QTc と血漿中ミロガバリン濃度の相関

血漿中ミロガバリン濃度と ΔΔQTcF についての曝露-応答解析では、モデル 1 (切片を有する線形モデル) がデータに最も適合した。モデル 1 での血漿中ミロガバリン濃度と ΔΔQTcF の相関を表 2.7.6.16-8 に示す。

血漿中ミロガバリン濃度と ΔΔQTcF の回帰直線の傾きは統計学的に有意ではなく、QTcF に及ぼすミロガバリンの血漿中濃度に依存した影響は確認されなかった。

表 2.7.6.16-8　血漿中ミロガバリン濃度と ΔΔQTcF の相関: 米国 Thorough QTc 試験

モデル	項目	推定値（90% CI）	*P*値	被験者間変動
1	切片（ms）	0.35（−0.60, 1.29）	0.5399	3.84
	傾き（ms per ng/mL）	−0.0013（−0.0033, 0.0008）	0.2975	0.0066
	残差変動（ms）	5.35		

Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11.6

16.3.6 QTc と血漿中 A204-4455 濃度の相関

血漿中 A204-4455 濃度と ΔΔQTcF についての曝露-応答解析では、モデル 1（切片を有する線形モデル）がデータに最も適合した。モデル 1 での血漿中 A204-4455 濃度と ΔΔQTcF の相関を表 2.7.6.16-9 に示す。

血漿中 A204-4455 濃度と ΔΔQTcF の回帰直線の傾きは統計学的に有意ではなく、QTcF に及ぼす A204-4455 の血漿中濃度に依存した影響は確認されなかった。

表 2.7.6.16-9　A204-4455 の血漿中濃度と ΔΔQTcF の相関: 米国 Thorough QTc 試験

モデル	項目	推定値（90% CI）	*P*値	被験者間変動
1	切片（ms）	−0.12（−0.93, 0.69）	0.8034	3.16
	傾き（ms per ng/mL）	0.0166（−0.0228, 0.0561）	0.4826	0.1354
	残差変動（ms）	5.32		

Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11.8

16.4 薬物動態の結果

16.4.1 血漿中ミロガバリン濃度推移及び薬物動態パラメータ

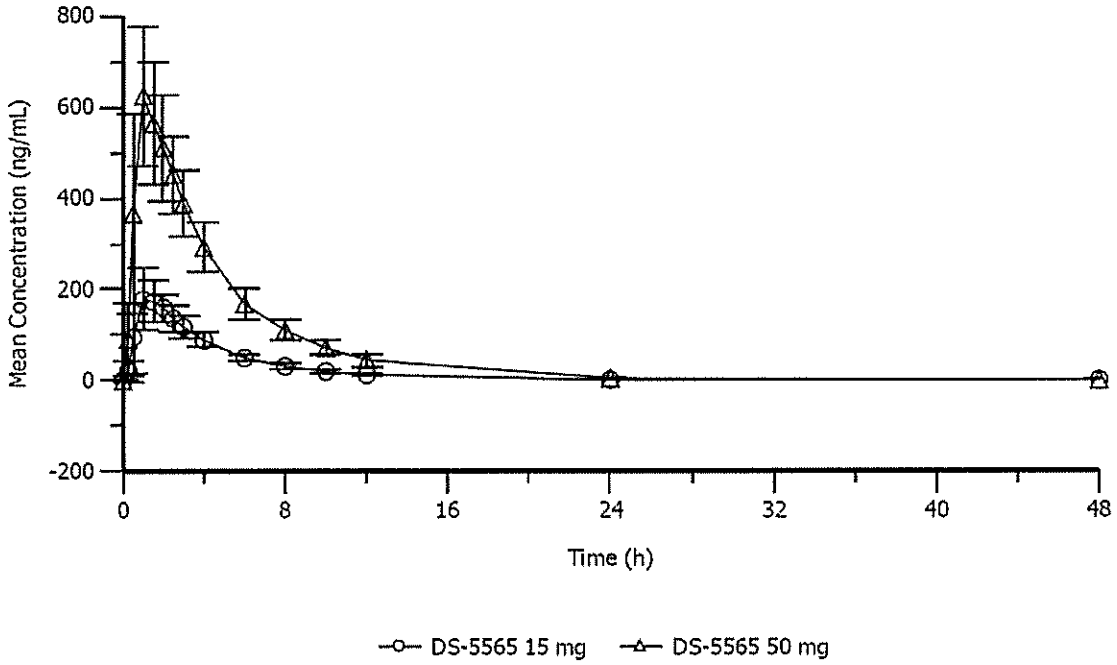
ミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.16-3 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-10 に示す。

ミロガバリン 15 mg 投与時及び 50 mg 投与時の平均血漿中濃度は、投与量の増加に伴い上昇し、投与約 1～1.5 時間後に最大となった。その後、血漿中濃度は速やかに低下した。

15 mg 投与時及び 50 mg 投与時の Cmax、AUClast、及び AUCinf の算術平均値は投与量に比例して増加した。Tmax の中央値は 15 mg 投与時で 1.52 時間、50 mg 投与時で 1.02 時間と大きな違いは認められなかった。AUCextr の算術平均値は 15 mg 投与時で 1.94%、50 mg 投与時で 0.82%と小さかった。また、各パラメータの幾何変動係数も 15.5%（50 mg 投与時の AUClast）から 25.1%（15 mg 投与時の Cmax）と比較的小さかった。

$T_{1/2}$ の算術平均値は 15 mg 投与時で 3.41 時間、50 mg 投与時で 3.61 時間と大きな違いは認められなかった。CL/F 及び Vz/F の算術平均値も、15 mg 投与時及び 50 mg 投与時で大きな違いは認められなかった。

図 2.7.6.16-3　血漿中ミロガバリン濃度推移: 米国 Thorough QTc 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 9.1

表 2.7.6.16-10　ミロガバリンの薬物動態パラメータ: 米国 Thorough QTc 試験

項目（単位）		ミロガバリン 15 mg	ミロガバリン 50 mg
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	865.5（134.7）	3013（452.8）
AUCinf（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	882.2（133.9）	3037（456.9）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	205（51.1）	669（139）
Tmax（h）	中央値(最小値, 最大値)	1.52（0.52, 2.02）	1.02（0.52, 2.52）
AUCextr（%）	算術平均値（SD）	1.94（1.62）	0.82（0.50）
$T_{1/2}$（h）	算術平均値（SD）	3.41（0.64）	3.61（0.62）
CL/F（L/h）	算術平均値（SD）	17.41（2.757）	16.85（2.671）
Vz/F（L）	算術平均値（SD）	85.35（19.21）	87.69（19.50）

Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-1）Table 9.1

16.4.2　血漿中 A204-4455 濃度推移及び薬物動態パラメータ

A204-4455 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.16-4 に示す。また、A204-4455 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-11 に示す。

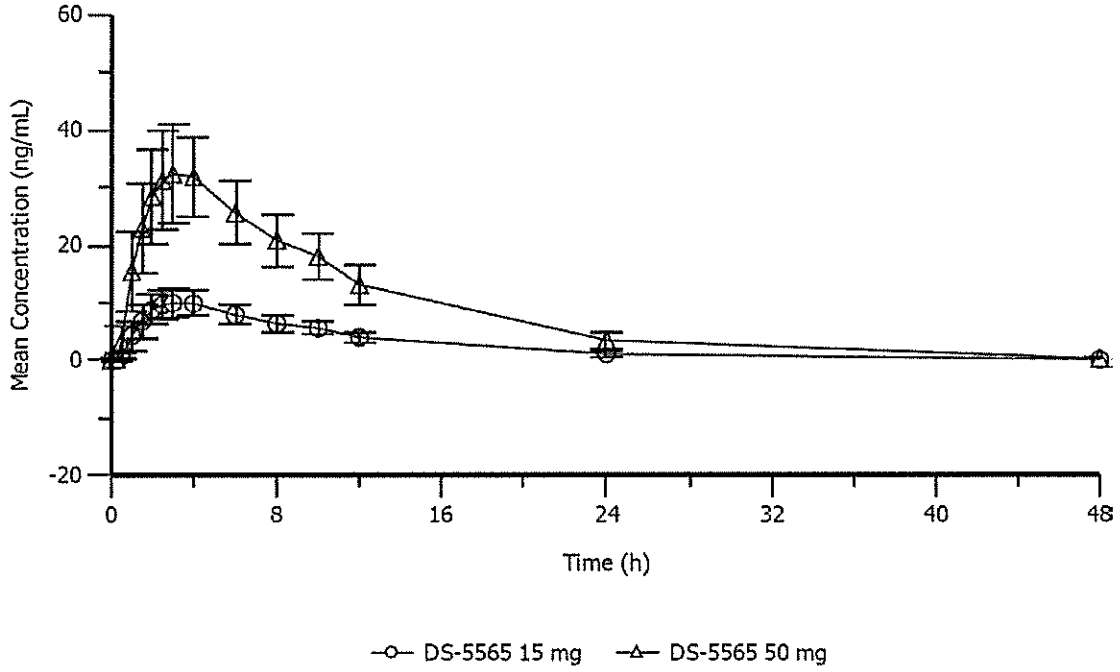
ミロガバリン 15 mg 投与時及び 50 mg 投与時の A204-4455 の平均血漿中濃度は、投与量の増加に伴い上昇し、投与約 3 時間後に最大となった。その後、薬物動態用検体採取期間の投与 48 時間後まで、A204-4455 の血漿中濃度は速やかに低下した。

15 mg 投与時及び 50 mg 投与時の A204-4455 の Cmax、AUClast、及び AUCinf の算術平均値は投与量に比例して増加した。Tmax の中央値は 15 mg 投与時及び 50 mg 投与時ともに 3.02 時間であった。AUCextr の算術平均値は 15 mg 投与時で 5.17%、50 mg 投与時で 1.32%と小さ

かった。また、各パラメータの幾何変動係数も 23.2%(15 mg 投与時の Cmax)から 25.3%(50 mg 投与時の AUClast) と比較的小さかった。A204-4455 と比較してミロガバリンの Cmax は約 20 倍、AUClast 及び AUCinf は約 7 倍大きかった。

A204-4455 の $T_{1/2}$ の算術平均値は 15 mg 投与時で 5.93 時間、50 mg 投与時で 5.84 時間とミロガバリンと比較してわずかに長かった。

図 2.7.6.16-4　血漿中 A204-4455 濃度推移: 米国 Thorough QTc 試験



Source: 治験総括報告書 (5.3.4.1-1) Figure 9.2

表 2.7.6.16-11　A204-4455 の薬物動態パラメータ: 米国 Thorough QTc 試験

項目 (単位)		ミロガバリン 15 mg	ミロガバリン 50 mg
AUClast (ng·h/mL)	算術平均値 (SD)	116.6 (28.71)	402.8 (97.17)
AUCinf (ng·h/mL)	算術平均値 (SD)	122.7 (28.34)	407.7 (96.76)
Cmax (ng/mL)	算術平均値 (SD)	10.4 (2.47)	33.8 (8.08)
Tmax (h)	中央値(最小値, 最大値)	3.02 (2.02, 4.02)	3.02 (1.67, 4.08)
AUCextr (%)	算術平均値 (SD)	5.17 (3.40)	1.32 (1.55)
$T_{1/2}$ (h)	算術平均値 (SD)	5.93 (1.08)	5.84 (0.92)

Source: 治験総括報告書 (5.3.4.1-1) Table 9.2

16.5 安全性の結果

16.5.1 有害事象・副作用の分析

16.5.1.1　有害事象発現状況

16.5.1.1.1　有害事象発現率

有害事象の発現状況を表 2.7.6.16-12 に示す。

有害事象発現率は、ミロガバリン 15 mg 投与時で 25.5%（14/55）、50 mg 投与時で 66.7%（36/54）、モキシフロキサシン 400 mg 投与時で 25.0%（14/56）、プラセボ投与時で 14.5%（8/55）であり、ミロガバリン 50 mg 投与時で発現率が最も高かった。

ミロガバリン 15 mg 投与時で 2 名以上の被験者に発現した有害事象は、頭痛（5 名）、傾眠（4 名）、浮動性めまい（3 名）、腹痛（2 名）、及び好中球減少症（2 名）であった。

ミロガバリン 50 mg 投与時で 2 名以上の被験者に発現した有害事象は、浮動性めまい（26 名）、傾眠（8 名）、頭痛（7 名）、多幸気分（6 名）、悪心（5 名）、意識レベルの低下（2 名）、及び疲労（2 名）であった。

表 2.7.6.16-12　有害事象の発現状況: 米国 Thorough QTc 試験

対象集団		プラセボ	モキシフロキサシン 400 mg	ミロガバリン 15 mg	ミロガバリン 50 mg
評価被験者数		55	56	55	54
発現被験者数（%）		8（14.5）	14（25.0）	14（25.5）	36（66.7）
器官別大分類	基本語	発現被験者数（%）			
神経系障害	意識レベルの低下	0	0	0	2（3.7）
	浮動性めまい	1（1.8）	0	3（5.5）	26（48.1）
	味覚異常	0	0	0	1（1.9）
	頭痛	1（1.8）	1（1.8）	5（9.1）	7（13.0）
	錯感覚	0	0	0	1（1.9）
	傾眠	2（3.6）	2（3.6）	4（7.3）	8（14.8）
胃腸障害	腹痛	1（1.8）	3（5.4）	2（3.6）	1（1.9）
	便秘	0	0	1（1.8）	0
	下痢	0	3（5.4）	1（1.8）	0
	口内乾燥	0	1（1.8）	0	0
	悪心	2（3.6）	1（1.8）	0	5（9.3）
	口腔障害	0	0	0	1（1.9）
	嘔吐	0	0	0	1（1.9）
精神障害	錯乱状態	0	0	0	1（1.9）
	多幸気分	1（1.8）	0	1（1.8）	6（11.1）
	強迫性障害	1（1.8）	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位皮膚炎	1（1.8）	2（3.6）	0	1（1.9）
	適用部位刺激感	0	1（1.8）	0	0
	無力症	0	0	1（1.8）	0
	活力増進	0	0	0	1（1.9）
	疲労	0	0	0	2（3.7）
	酩酊感	0	0	0	1（1.9）
	血管穿刺部位疼痛	1（1.8）	0	0	0
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	0	4（7.1）	2（3.6）	0
眼障害	複視	0	0	0	1（1.9）
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1（1.8）	0	0
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	0	1（1.8）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	0	1（1.8）	0	0
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	0	1（1.8）	0	0

MedDRA/J V.15.1
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-1）Table 10.2

16.5.1.1.2　重症度別の有害事象発現率

有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。中等度の有害事象の発現率は、ミロガバリン 15 mg 投与時で 9.1%（5/55）、50 mg 投与時で 42.6%（23/54）、モキシフロキサシン 400 mg 投与時で 14.3%（8/56）、プラセボ投与時で 1.8%（1/55）であった。

16.5.1.2　副作用発現状況

16.5.1.2.1　副作用発現率

副作用の発現状況を表 2.7.6.16-13 に示す。

副作用発現率は、ミロガバリン 15 mg投与時で 20.0%(11/55)、50 mg投与時で 66.7%(36/54)、モキシフロキサシン 400 mg 投与時で 7.1% (4/56)、プラセボ投与時で 10.9% (6/55) であった。

表 2.7.6.16-13　副作用の発現状況: 米国 Thorough QTc 試験

対象集団		プラセボ	モキシフロキサシン 400 mg	ミロガバリン 15 mg	ミロガバリン 50 mg
評価被験者数		55	56	55	54
発現被験者数 (%)		6 (10.9)	4 (7.1)	11 (20.0)	36 (66.7)
器官別大分類	基本語	発現被験者数 (%)			
神経系障害	意識レベルの低下	0	0	0	2 (3.7)
	浮動性めまい	1 (1.8)	0	3 (5.5)	26 (48.1)
	味覚異常	0	0	0	1 (1.9)
	頭痛	1 (1.8)	0	5 (9.1)	3 (5.6)
	錯感覚	0	0	0	1 (1.9)
	傾眠	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (7.3)	7 (13.0)
胃腸障害	腹痛	0	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.9)
	下痢	0	2 (3.6)	0	0
	口内乾燥	0	1 (1.8)	0	0
	悪心	1 (1.8)	1 (1.8)	0	3 (5.6)
	嘔吐	0	0	0	1 (1.9)
精神障害	錯乱状態	0	0	0	1 (1.9)
	多幸気分	1 (1.8)	0	1 (1.8)	6 (11.1)
	強迫性障害	1 (1.8)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	活力増進	0	0	0	1 (1.9)
	疲労	0	0	0	2 (3.7)
	酩酊感	0	0	0	1 (1.9)
眼障害	複視	0	0	0	1 (1.9)

MedDRA/J V.15.1
Source: 治験総括報告書 (5.3.4.1-1) Table 14.3.1.1.2

16.5.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

16.5.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

16.5.1.5　重要な有害事象

中止に至った有害事象が 2 名に認められた。1 名は、第 4 期 (モキシフロキサシン 400 mg 投与時) の治験薬投与前に、中等度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (治験薬と関連なし) のため中止となった。他の 1 名は、第 2 期 (プラセボ投与時) の治験薬投与後に中等度の強迫性障害 (治験薬と関連あり) のため中止となった。

他の臨床的に重要な有害事象として、好中球減少症がモキシフロキサシン 400 mg 投与時に 4 名、ミロガバリン 15 mg 投与時に 2 名 (モキシフロキサシン投与時と同一被験者) で認

められた。

16.5.2 臨床検査値

ALT（GPT）又はAST（GOT）が基準値上限の3倍以上となった被験者は認められなかった。

有害事象として認められた好中球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（16.5.1.1.1及び16.5.1.5参照）以外に、個々の臨床検査値に臨床的に有意な異常は認められなかった。

16.5.3 バイタルサイン

臨床的に有意なバイタルサインの変化は認められなかった。

16.5.4 身体所見

臨床的に有意な身体所見の変化は認められなかった。

16.6 結論

- いずれの評価時点でも、ミロガバリン投与時のΔΔQTcFの両側90% CIの上限は10 ms未満であり、ミロガバリンのQTcF延長作用はなかった。
- モキシフロキサシン投与時のΔΔQTcFの最大値は投与3時間後の11.8 msであり、事前に規定した3時点での両側90% CIの下限はいずれも5 msを上回ったことから、分析感度が確認された。
- ミロガバリンの血漿中濃度は投与約1～1.5時間後に最大となり、曝露量は投与量の増加に比例して増加した。
- A204-4455（ミロガバリンのラクタム体代謝物）の血漿中濃度は投与約3時間後に最大となり、曝露量は投与量の増加に比例して増加した。ミロガバリンのCmax及びAUCは、A204-4455と比較してそれぞれ約20倍及び約7倍高かった。
- 血漿中ミロガバリン濃度又は血漿中A204-4455濃度とΔΔQTcの間に相関は認められなかった。
- 健康成人被験者にミロガバリン15及び50 mg、並びにモキシフロキサシン400 mgを単回経口投与したとき、ミロガバリン50 mg投与時の中枢神経系関連有害事象の発現率が高かったが、全体的に良好な忍容性が確認された。

17. DS-5565 第 I 相試験—A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, crossover study to evaluate the pharmacodynamics of DS-5565 in a capsaicin-pain model in healthy male volunteers—

……資料番号 5.3.4.1-2

17.1 試験方法

表 2.7.6.17-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略: 米国 Pain model 試験（1/4）

試験の目的	主要目的: • ミロガバリン又は実薬対照であるプレガバリンを単回投与したとき、初回カプサイシン皮下投与後の自発痛についての最初の 20 分間の疼痛スコアの時間曲線下面積（area under the time versus pain curve for the first 20 min: $AUPC_{0\text{-}20}$）に及ぼす作用を、プラセボ投与時と比較して評価する。 副次目的: 1) ミロガバリン又はプレガバリンを単回投与したとき、2 回目のカプサイシン皮下投与後の自発痛についての $AUPC_{0\text{-}20}$ に及ぼす作用を、プラセボ投与時と比較して評価する。 2) ミロガバリン又はプレガバリンを単回投与したとき、初回及び 2 回目のカプサイシン皮下投与後の自発痛についての最初の 60 分間の疼痛スコアの時間曲線下面積（area under the time versus pain curve for the first 60 min: $AUPC_{0\text{-}60}$）に及ぼす作用を、プラセボ投与時と比較して評価する。 3) ミロガバリン又はプレガバリンを単回投与したとき、初回及び 2 回目のカプサイシン皮下投与後の誘発痛（アロディニア、痛覚過敏［機械刺激及び熱刺激］）についての疼痛スコアの時間曲線下面積（area under the time versus pain curve: AUPC）に及ぼす作用を、プラセボ投与時と比較して評価する。 4) ミロガバリン又はプレガバリンを単回投与したとき、初回及び 2 回目のカプサイシン皮下投与後のアロディニア及び機械刺激による痛覚過敏の疼痛範囲に及ぼす作用を、プラセボ投与時と比較して評価する。 5) ミロガバリンを単回投与したとき、初回及び 2 回目のカプサイシン皮下投与後の自発痛及び誘発痛（アロディニア、痛覚過敏［機械刺激及び熱刺激］）についての AUPC 並びにアロディニア及び機械刺激による痛覚過敏の疼痛範囲に及ぼす作用を、プレガバリン投与時と比較して評価する。 6) ミロガバリン及びプレガバリンの単回投与時の薬物動態を検討する。 7) 健康被験者にミロガバリン又はプレガバリンを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終観察日）
選択基準・除外基準	1. 選択基準 1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、体格指数（body mass index: BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下である男性 2) 試験期間中及び最終投与 4 週間後まで、血液、血漿、血小板、及びその他の血液成分を提供しないことに同意した者 3) スクリーニング時の既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図、血液生化学検査、血液学検査、及び尿検査の結果に基づき、健康と判断された者 4) スクリーニング前に、文書による同意が得られた者。立会人の連署及び連署日も記入の上、被験者の署名日をもって同意文書を文書化する。被験者は適切な Health Insurance Portability and Accountability Act（HIPAA）承諾書にも署名及び署名日を記入する。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略: 米国 Pain model 試験（2/4）

選択基準・除外基準（つづき）	5) スクリーニング時にカプサイシン皮下投与後の自発痛の視覚的アナログ尺度（visual analog scale: VAS）で、値が 40 以上（最大値: 100）の反応を示した者 6) 初回投与 2 日前から試験期間中、アルコールを摂取しないことに同意した者 7) 英語で適切なコミュニケーションがとれる者 2. 除外基準 1) 初回投与までの 14 日以内に、処方薬又は一般用医薬品の全身又は局所投与を受けた者、もしくはハーブ系サプリメントを使用した者。セントジョンズワート（ヒペリシン）は、初回投与までの 30 日以内の摂取を禁止した。 2) 初回投与までの 30 日以内に、チトクローム P450（cytochrome P450: CYP）の強力な阻害剤又は誘導剤であることが知られている薬剤又は物質を使用した者 3) ベシル酸塩又はベンゼンスルホン酸に対して過敏症の既往歴がある者 4) プレガバリン又はガバペンチンに対して過敏症の既往歴がある者 5) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある手術歴がある者（消化管手術等。胆嚢切除及び虫垂切除は除く） 6) 臨床的に重要な浮動性めまい又は回転性めまいの既往歴、もしくは浮動性めまい又は回転性めまいに至る内耳障害の既往歴がある者 7) 試験期間中、慢性又は急性の痛みがある者。過去 5 週間以内に鎮痛薬、鎮静薬、又は鎮痙薬を使用した者 8) 初回投与までの 56 日以内に大量の献血をした者又は重大な失血があった者 9) 初回投与までの 7 日以内に血漿成分献血を行った者 10) 初回投与までの 30 日以内に輸血又は血液製剤の投与を受けた者 11) 現在他の試験に参加している者、又は初回投与までの 30 日以内に他の試験に参加していた者 12) 過去にミロガバリンの試験に参加した者 13) 臨床検査値が基準値範囲外であり、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要であると判断された者 14) スクリーニング時のヘモグロビン値が 12 g/dL 未満の者 15) アルコール摂取が週に 28 単位を超える者もしくは初回投与までの 2 年以内に重大なアルコール依存症又は薬物乱用の既往歴がある者 16) 初回投与までの 6 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品（ガム又はパッチタイプの禁煙補助薬等）を使用した者 17) スクリーニング時及び各投与期の入院時の乱用薬物、コチニン、及びアルコール検査が陽性であった者 18) 初回投与までの 4 週間以内に臨床的に重要な疾患を発症した者 19) B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）抗体、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）抗体のキャリアである者 20) スクリーニング時の既往歴、身体所見、臨床検査、又は 12 誘導心電図の結果から、臨床的に重要な肝疾患、腎疾患、心血管疾患（深部静脈血栓症又は肺塞栓症等）、精神疾患、肺疾患、代謝疾患、内分泌疾患、神経疾患（スクリーニングまでの 6 ヵ月以内の一過性虚血発作又は脳卒中等）、感染症、消化管疾患（薬物の吸収に影響を及ぼす状態等）、血液疾患、癌疾患、網膜症等の既往歴又は合併症があると判断された者 21) 治験責任医師又は治験分担医師により、本試験への参加が不適当と判断された者
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、4 群 4 期クロスオーバー試験

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略: 米国 Pain model 試験（3/4）

被験者数	投与被験者: 18 名（各投与順序で 4 又は 5 名） 完了被験者: 16 名 中止被験者: 2 名（いずれも有害事象による中止） 解析対象被験者 薬力学　: 18 名 薬物動態: 17 名 安全性　: 18 名
治験薬	ミロガバリン 5 mg 錠（ロット番号 D5565F1H10T03B） ミロガバリン 10 mg 錠（ロット番号 D5565F2H10T04B） ミロガバリン製剤に対応するプラセボ錠（ロット番号 D5565F1H10T01B） プレガバリン 150 mg カプセル（ロット番号 40227） プレガバリン製剤に対応するプラセボカプセル（ロット番号 40224） カプサイシン皮下注射剤（10 mg/mL）（ロット番号 1103137N12）
用法・用量 投与期間	下表に従い、以下の組み合わせでミロガバリン又はミロガバリンプラセボを単回経口投与し、その 1 時間後にプレガバリン又はプレガバリンプラセボを単回経口投与した。さらにミロガバリン又はミロガバリンプラセボ投与 2.25 及び 6.25 時間後に 250 μg のカプサイシンを皮下投与した。各投与期の間には、4～10 日間の休薬期間を設けた。 A（プラセボ）　　: ミロガバリンプラセボ及びプレガバリンプラセボ B（ミロガバリン 10 mg）: ミロガバリン 10 mg 及びプレガバリンプラセボ C（ミロガバリン 30 mg）: ミロガバリン 30 mg 及びプレガバリンプラセボ D（プレガバリン 300 mg）: ミロガバリンプラセボ及びプレガバリン 300 mg

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期	被験者数
1	A	D	B	C	4
2	B	A	C	D	4
3	C	B	D	A	5
4	D	C	A	B	5

評価項目	1)　薬物動態 ミロガバリン及びプレガバリンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ 2)　薬力学 初回及び 2 回目のカプサイシン皮下投与後の自発痛及び誘発痛（アロディニア、痛覚過敏［機械刺激及び熱刺激］）についての AUPC 並びにアロディニア及び機械刺激による痛覚過敏の疼痛範囲 3)　安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見、既往歴、前治療薬及び併用薬、被験者背景、並びに薬物及びアルコールスクリーニング
評価スケジュール	表 2.7.6.17-2 参照
統計解析手法	薬物動態: ミロガバリン及びプレガバリンの AUClast 及び Cmax の幾何平均値並びに幾何変動係数を算出し、投与方法ごとに要約した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略: 米国 Pain model 試験（4/4）

統計解析手法 （つづき）	薬力学: 投与方法、投与期、及び投与順序を固定効果並びに投与順序でネストした被験者をランダム効果とし、線形混合効果モデルを用いて、各疼痛スコアを解析した。主要評価項目として、ミロガバリン 10 及び 30 mg、並びにプレガバリン 300 mg 投与時の初回のカプサイシン皮下投与後の自発痛についての $AUPC_{0\text{-}20}$ を、プラセボ投与時と比較した。副次的評価項目として、2 回目のカプサイシン皮下投与後の自発痛についての $AUPC_{0\text{-}20}$ を、プラセボ投与時と比較した。またミロガバリン投与時の初回及び 2 回目のカプサイシン皮下投与後の自発痛についての $AUPC_{0\text{-}20}$ をプレガバリン投与時と比較した。さらに、初回及び 2 回目のカプサイシン皮下投与後の自発痛についての $AUPC_{0\text{-}60}$、アロディニア、痛覚過敏（機械刺激及び熱刺激）についての $AUPC_{0\text{-}20}$ 及び $AUPC_{0\text{-}60}$、並びにアロディニア及び機械刺激による痛覚過敏の疼痛範囲を投与方法間で比較した。

表 2.7.6.17-2　評価スケジュール: 米国 Pain model 試験（1/2）

時期・Day	スクリーニング[a]		各投与期の Day 1															
項目／時間（hh:mm）		0	0	0:30	1:00	1:30	2:05	2:15	2:20	2:25	2:30	2:35	2:45	2:55	3:00	3:05	3:25	4:00
同意取得	X																	
既往歴／前治療薬[b]	X		X[c]															
身体所見	X		X[d]															
体重	X		X[c]															
身長・BMI	X																	
薬物・アルコールスクリーニング	X		X[c]															
ウイルス検査	X																	
血液学的検査	X		X[c]															
血液生化学検査	X		X[c]															
尿検査	X		X[c]															
12 誘導心電図	X		X[c]															
バイタルサイン	X		X[c]															
薬理遺伝学用検体（ジェノタイピング検体）[e]			X															
ミロガバリン又はプラセボ投与			X															
プレガバリン又はプラセボ投与					X													
カプサイシン皮下投与		X						X										
自発痛 VAS		X[f]					X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
アロディニア VAS							X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
機械刺激による痛覚過敏 VAS							X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
熱刺激による痛覚過敏 VAS							X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
機械刺激による痛覚過敏の疼痛範囲												X						
アロディニアの疼痛範囲												X						
ミロガバリン又はプレガバリンの薬物動態用検体			X	X	X[c]	X									X			X
感覚及び皮膚評価			X															
併用薬			←――X――→															
有害事象			←――X――→															

a: 第 1 期の投与日（Day 1）の初回投与までの 14 日以内に実施した。スクリーニングの来院と第 1 期の Day 1 は 4 日以上の間隔を置いた。
b: 同意取得以降に新たに発現又は悪化した所見はすべて有害事象として報告された。
c: 投与前に実施した。d: 第 1 期の投与前にのみ実施した。e: 午前中に実施した。f: カプサイシン皮下投与直後に実施した。

表 2.7.6.17-2　評価スケジュール: 米国 Pain model 試験（2/2）

時期・Day	各投与期の Day 1													退院
項目／時間（hh:mm）	5:30	6:05	6:15	6:20	6:25	6:30	6:35	6:45	6:55	7:05	7:15	8:00	12:00	又は早期中止時
身体所見														X[a]
血液学的検査														X
血液生化学検査														X
尿検査														X
12 誘導心電図														X
バイタルサイン														X
カプサイシン皮下投与			X											
自発痛 VAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
アロディニア VAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
機械刺激による痛覚過敏 VAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
熱刺激による痛覚過敏 VAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
機械刺激による痛覚過敏疼痛範囲							X							
アロディニアの疼痛範囲							X							
ミロガバリン及びプレガバリンの薬物動態用検体	X							X				X	X	
感覚及び皮膚評価														X
事後確認電話														X[b]
併用薬	←―――――――

17.1.1 被験者数の設定根拠

$AUPC_{0\text{-}20}$の被験者内標準偏差を 220 とした場合、自由度 42、有意水準 2.5%の対応のある片側 t 検定に基づき、プラセボの$AUPC_{0\text{-}20}$の平均値を 900 とし、その 30%に相当する 270 を、実薬投与時とプラセボ投与時の$AUPC_{0\text{-}20}$の平均値の差と仮定した。この平均値の差（270）を 90%以上の検出力で検出できる被験者数は 16 名と算出された。被験者内標準偏差を 260 とした場合でも、被験者数が 16 名であることにより、実薬投与時とプラセボ投与時の$AUPC_{0\text{-}20}$の平均値の差（270）を 80%以上の検出力で検出できると考えられた。

17.1.2 用法・用量の設定根拠

ミロガバリンの投与量は、30 mg までの用量で良好な忍容性が認められた米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）の結果をもとに、10 及び 30 mg を選択した。プレガバリンの投与量は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛に対する 1 日あたりの最大推奨用量である 300 mg を選択した。

17.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.17-3 に示す。

被験者は 20 歳以上 39 歳以下（平均 30.1 歳）の健康成人男性であり、民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系が 66.7%（12/18）、ヒスパニック系又はラテン系が 33.3%（6/18）であった。

身長、体重、及び BMI の平均値（標準偏差）は、それぞれ 176.8（7.67）cm、77.3（8.74）kg、及び 24.7（3.28）kg/m^2であった。

表 2.7.6.17-3　被験者背景: 米国 Pain model 試験

項目（単位）		投与順序 1 (n = 4)	投与順序 2 (n = 4)	投与順序 3 (n = 5)	投与順序 4 (n = 5)	全被験者 (n = 18)
年齢（歳）	平均値（SD）	25.5（7.14）	27.8（5.06）	34.8（3.70）	30.8（2.59）	30.1（5.59）
性別	男性	4（100）	4（100）	5（100）	5（100）	18（100）
身長（cm）	平均値（SD）	NC	NC	NC	NC	176.8（7.67）
体重（kg）	平均値（SD）	NC	NC	NC	NC	77.3（8.74）
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	NC	NC	NC	NC	24.7（3.28）
民族	ヒスパニック系又はラテン系	1（25.0）	2（50.0）	1（20.0）	2（40.0）	6（33.3）
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	3（75.0）	2（50.0）	4（80.0）	3（60.0）	12（66.7）

NC: 算出せず
平均値（SD）又は該当被験者数（%）
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-2）Table 15.1.2、Table 15.1.5

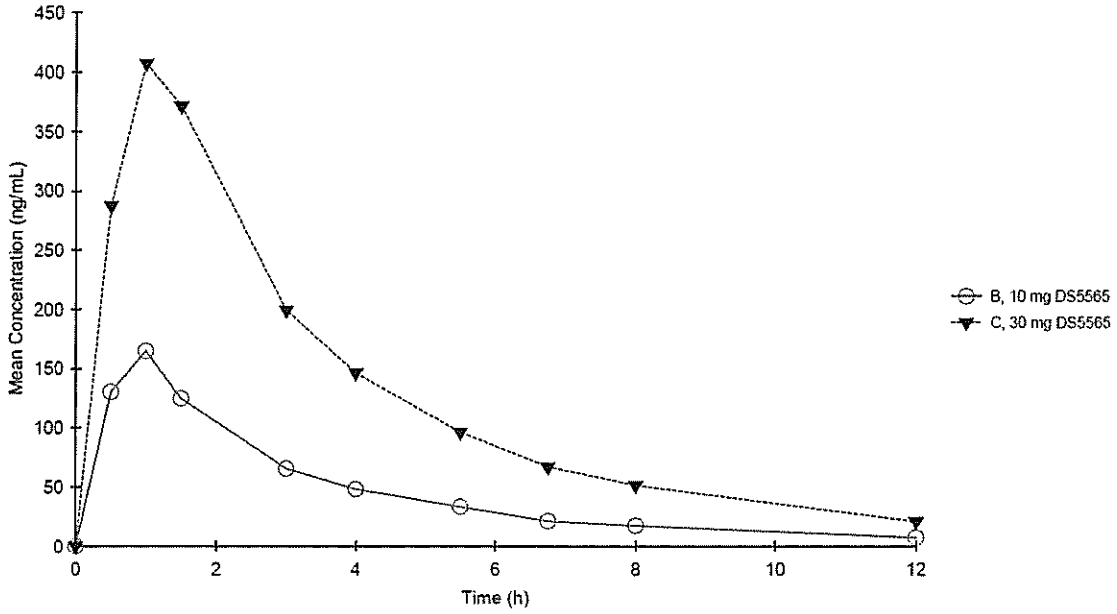
17.3 薬物動態の結果

17.3.1 ミロガバリンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ

ミロガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.17-1 に示す。また、ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-4 に示す。

ミロガバリン 10 及び 30 mg を単回投与したとき、血漿中濃度は速やかに上昇し、Tmax の中央値は、いずれの投与量でも 1 時間であった。ミロガバリン 10 mg 投与時に対し、30 mg 投与時の Cmax は約 2.5 倍、AUClast は約 2.9 倍に増加した。Cmax 及び AUClast の平均値は米国 P1 単回投与試験（5.3.3.1-1）の値と同様であった。

図 2.7.6.17-1　血漿中ミロガバリン濃度推移: 米国 Pain model 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-2）Figure 9.1

表 2.7.6.17-4　ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ: 米国 Pain model 試験

項目（単位）		ミロガバリン 10 mg (n = 17)	ミロガバリン 30 mg (n = 16)
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	1.00（0.50, 1.50）	1.00（0.50, 3.00）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	182（64.3）	460（127）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	547.3（80.24）	1539（229.1）

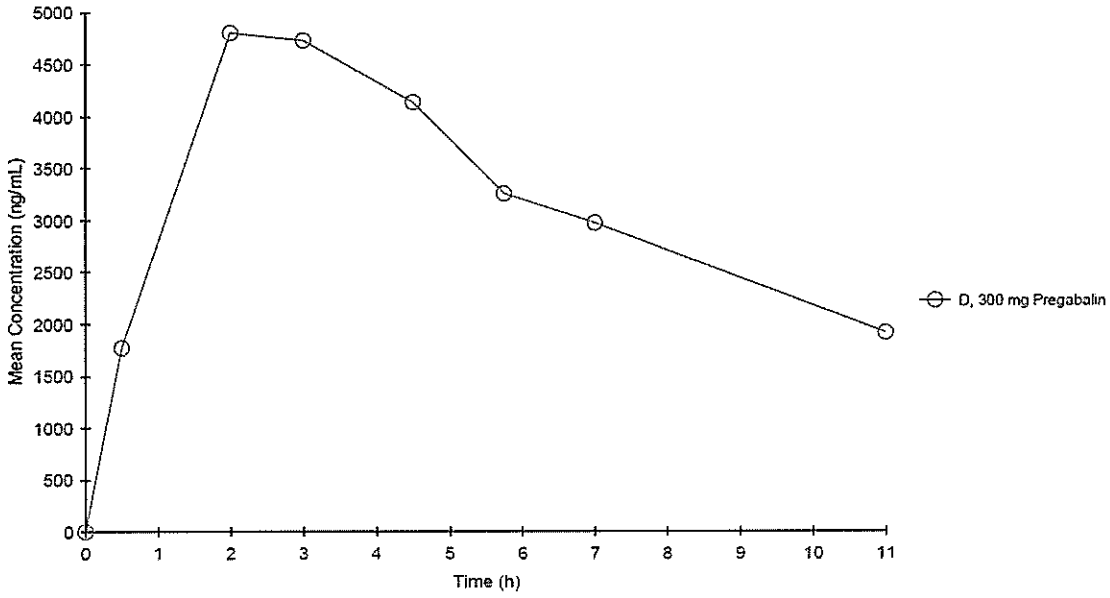
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-2）Table 9.3

17.3.2 プレガバリンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ

プレガバリンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.17-2 に示す。また、プレガバリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-5 に示す。

プレガバリン 300 mg を単回投与したときの Tmax 及び AUClast は文献で報告されている値と同様であった。

図 2.7.6.17-2　血漿中プレガバリン濃度推移: 米国 Pain model 試験



Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-2）Figure 9.2

表 2.7.6.17-5　プレガバリンの血漿中薬物動態パラメータ: 米国 Pain model 試験

項目（単位）		プレガバリン 300 mg（n = 17）
Tmax（h）	中央値（最小値, 最大値）	2.00（0.50, 4.50）
Cmax（ng/mL）	算術平均値（SD）	5760（954）
AUClast（ng·h/mL）	算術平均値（SD）	35500（4183）

プレガバリン投与後の時間で解析した。
Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-2）Table 9.4

17.4 薬力学の結果

自発痛、アロディニア、及び痛覚過敏（機械刺激及び熱刺激）について VAS を用いた疼痛（値 0: まったく痛みなし、100: これ以上の痛みは考えられない）並びにアロディニア及び機械刺激による痛覚過敏の疼痛範囲を評価した。

17.4.1 自発痛の疼痛評価

初回及び 2 回目のカプサイシン皮下投与後の自発痛についての AUPC の解析結果を表 2.7.6.17-6 に示す。

主要評価項目である初回カプサイシン皮下投与後の自発痛についての $AUPC_{0\text{-}20}$ の最小二乗平均値は、ミロガバリン 10 及び 30 mg 投与時ではプラセボ投与時と比較して低値であった。プレガバリン投与時の $AUPC_{0\text{-}20}$ の平均値は、プラセボ並びにミロガバリン 10 及び 30 mg 投与時と比較して低値であったが、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。

プラセボ投与時と比較し、ミロガバリン投与時では、副次評価項目である初回カプサイシ

ン皮下投与後の自発痛についての $AUPC_{0\text{-}60}$ 並びに2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$ 及び $AUPC_{0\text{-}60}$ に有意差は認められなかった。また、プレガバリン投与時に AUPC はプラセボ投与時より低値を示したものの統計学的な有意差は認められなかった。

ミロガバリン投与時と比較し、プレガバリン投与時では、初回及び2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}60}$ は低値を示した。2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$ は、プレガバリン投与時にミロガバリン 10 及び 30 mg 投与時より有意に低値を示した（それぞれ $P = 0.044$ 及び $P = 0.042$）。

表 2.7.6.17-6　初回及び2回目のカプサイシン皮下投与後の自発痛についての AUPC の解析結果: 米国 Pain model 試験

対比較（A－B）	最小二乗平均値 A	最小二乗平均値 B	最小二乗平均値の差（A－B）	差の 95% CI	*P* 値
初回カプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$					
ミロガバリン 10 mg－プラセボ	816.4	894.1	−77.67	−241.42, 86.08	0.3444
ミロガバリン 30 mg－プラセボ	825.8	894.1	−68.30	−237.17, 100.57	0.4195
プレガバリン 300 mg－プラセボ	746.1	894.1	−147.94	−311.69, 15.81	0.0754
ミロガバリン 10 mg－プレガバリン 300 mg	816.4	746.1	70.27	−97.57, 238.11	0.4034
ミロガバリン 30 mg－プレガバリン 300 mg	825.8	746.1	79.64	−89.15, 248.43	0.3469
初回カプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}60}$					
ミロガバリン 10 mg－プラセボ	1239.7	1377.7	−138.01	−539.50, 263.47	0.4922
ミロガバリン 30 mg－プラセボ	1313.0	1377.7	−64.72	−478.43, 348.99	0.7541
プレガバリン 300 mg－プラセボ	1055.3	1377.7	−322.46	−723.94, 79.03	0.1127
ミロガバリン 10 mg－プレガバリン 300 mg	1239.7	1055.3	184.45	−226.94, 595.83	0.3712
ミロガバリン 30 mg－プレガバリン 300 mg	1313.0	1055.3	257.74	−156.09, 671.57	0.2161
2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$					
ミロガバリン 10 mg－プラセボ	927.8	875.1	52.74	−138.95, 244.43	0.5822
ミロガバリン 30 mg－プラセボ	930.6	875.1	55.46	−142.02, 252.94	0.5745
プレガバリン 300 mg－プラセボ	725.9	875.1	−149.22	−340.91, 42.47	0.1239
ミロガバリン 10 mg－プレガバリン 300 mg	927.8	725.9	201.96	5.56, 398.35	0.0441
ミロガバリン 30 mg－プレガバリン 300 mg	930.6	725.9	204.68	7.10, 402.26	0.0426
2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}60}$					
ミロガバリン 10 mg－プラセボ	1430.5	1352.4	78.10	−292.25, 448.45	0.6730
ミロガバリン 30 mg－プラセボ	1422.4	1352.4	69.97	−311.83, 451.77	0.7138
プレガバリン 300 mg－プラセボ	1161.2	1352.4	−191.22	−561.57, 179.14	0.3039
ミロガバリン 10 mg－プレガバリン 300 mg	1430.5	1161.2	269.32	−110.23, 648.87	0.1598
ミロガバリン 30 mg－プレガバリン 300 mg	1422.4	1161.2	261.19	−120.57, 642.94	0.1750

薬力学解析対象集団: ミロガバリン 10 mg（n＝17）、ミロガバリン 30 mg（n＝16）、プレガバリン 300 mg（n＝17）、プラセボ（n＝18）

Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-2）Table 15.3.32、Table 15.3.33、Table 15.3.34、Table 15.3.35

17.4.2 アロディニアの疼痛評価及び疼痛範囲

初回及び2回目のカプサイシン皮下投与後のアロディニアについての AUPC の解析結果を表 2.7.6.17-7 に示す。

ミロガバリン投与時では、初回カプサイシン皮下投与後のアロディニアについての $AUPC_{0\text{-}20}$ 及び $AUPC_{0\text{-}60}$ の最小二乗平均値はプラセボ投与時と比較して低値を示したが、統計学的な有意差は認められなかった。2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$ 及び $AUPC_{0\text{-}60}$ は、ミロガバリン投与時とプラセボ投与時に有意差は認められなかった。

プレガバリン投与時では、初回及び2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$ 及び $AUPC_{0\text{-}60}$ はプラセボ投与時と比較して低値を示したが、いずれも統計学的に有意ではなかった。

ミロガバリン10及び30 mg投与時とプレガバリン投与時の比較では、2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$ がプレガバリン投与時で有意に低かった（それぞれ $P = 0.031$ 及び $P = 0.039$）。

アロディニアの疼痛範囲の平均面積は、ミロガバリン投与時とプレガバリン投与時に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.17-7　初回及び2回目のカプサイシン皮下投与後のアロディニアについての AUPC の解析結果: 米国 Pain model 試験

対比較（A－B）	最小二乗平均値 A	最小二乗平均値 B	最小二乗平均値の差（A－B）	差の 95% CI	*P*値
初回カプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$					
ミロガバリン 10 mg－プラセボ	863.5	937.2	−73.72	−236.38, 88.93	0.3660
ミロガバリン 30 mg－プラセボ	859.7	937.2	−77.58	−245.31, 90.15	0.3564
プレガバリン 300 mg－プラセボ	805.7	937.2	−131.50	−294.15, 31.16	0.1104
ミロガバリン 10 mg－プレガバリン 300 mg	863.5	805.7	57.77	−108.94, 224.48	0.4886
ミロガバリン 30 mg－プレガバリン 300 mg	859.7	805.7	53.92	−113.74, 221.58	0.5203
初回カプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}60}$					
ミロガバリン 10 mg－プラセボ	1393.5	1531.1	−137.65	−557.91, 282.61	0.5127
ミロガバリン 30 mg－プラセボ	1440.0	1531.1	−91.15	−524.25, 341.96	0.6736
プレガバリン 300 mg－プラセボ	1192.9	1531.1	−338.28	−758.54, 81.98	0.1119
ミロガバリン 10 mg－プレガバリン 300 mg	1393.5	1192.9	200.63	−230.01, 631.27	0.3530
ミロガバリン 30 mg－プレガバリン 300 mg	1440.0	1192.9	247.13	−186.05, 680.32	0.2565
2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$					
ミロガバリン 10 mg－プラセボ	980.8	954.9	25.86	−161.81, 213.52	0.7826
ミロガバリン 30 mg－プラセボ	971.4	954.9	16.49	−176.87, 209.85	0.8644
プレガバリン 300 mg－プラセボ	768.1	954.9	−186.81	−374.48, 0.86	0.0510
ミロガバリン 10 mg－プレガバリン 300 mg	980.8	768.1	212.67	20.38, 404.95	0.0310
ミロガバリン 30 mg－プレガバリン 300 mg	971.4	768.1	203.30	9.86, 396.74	0.0398
2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}60}$					
ミロガバリン 10 mg－プラセボ	1564.4	1533.6	30.81	−341.17, 402.79	0.8682
ミロガバリン 30 mg－プラセボ	1573.9	1533.6	40.30	−343.30, 423.89	0.8334
プレガバリン 300 mg－プラセボ	1274.5	1533.6	−259.06	−631.04, 112.91	0.1675
ミロガバリン 10 mg－プレガバリン 300 mg	1564.4	1274.5	289.88	−91.39, 671.14	0.1327
ミロガバリン 30 mg－プレガバリン 300 mg	1573.9	1274.5	299.36	−84.08, 682.80	0.1228

薬力学解析対象集団: ミロガバリン 10 mg（n = 17）、ミロガバリン 30 mg（n = 16）、プレガバリン 300 mg（n = 17）、プラセボ（n = 18）

Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-2）Table 15.3.38、Table 15.3.39、Table 15.3.40、Table 15.3.41

17.4.3 機械刺激による痛覚過敏の疼痛評価と疼痛範囲

初回及び2回目のカプサイシン皮下投与後の機械刺激による痛覚過敏についての AUPC の解析結果を表 2.7.6.17-8 に示す。

ミロガバリン投与時では、初回カプサイシン皮下投与後の機械刺激による痛覚過敏についての $AUPC_{0\text{-}20}$ 及び $AUPC_{0\text{-}60}$ の最小二乗平均値は、プラセボ投与時と比較して低値を示したが、統計学的な有意差は認められなかった。機械刺激による痛覚過敏についての他のパラメ

ータでも、ミロガバリン投与時で臨床的に有意な差は認められなかった。

プレガバリン投与時では、初回及び2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$ は、プラセボ投与時と比較して統計学的に有意に低かった（それぞれ $P = 0.031$ 及び $P = 0.047$）。カプサイシン皮下投与後の機械刺激による痛覚過敏についての $AUPC_{0\text{-}60}$ は、プラセボ投与時と比較してプレガバリン投与時で低値を示したが、統計学的な有意差は認められなかった。

ミロガバリン10及び30 mg投与時とプレガバリン投与時の比較では、プレガバリン投与時のAUPCはミロガバリン投与時と比較して、いずれも低値であった。2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$ の差は、プレガバリン投与時で統計学的に有意に低かった（それぞれ $P = 0.034$ 及び $P = 0.043$）。

機械刺激による痛覚過敏の疼痛範囲の平均面積は、ミロガバリン30 mg投与時の初回のカプサイシン皮下投与後の平均面積でのみ有意差が認められた。

表 2.7.6.17-8　初回及び2回目のカプサイシン皮下投与後の機械刺激による痛覚過敏についてのAUPCの解析結果: 米国 Pain model 試験

対比較（A－B）	最小二乗平均値 A	最小二乗平均値 B	最小二乗平均値の差（A－B）	差の 95% CI	*P*値
初回カプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$					
ミロガバリン 10 mg－プラセボ	834.7	974.7	−140.06	−313.18, 33.06	0.1101
ミロガバリン 30 mg－プラセボ	864.5	974.7	−110.23	−288.73, 68.27	0.2200
プレガバリン 300 mg－プラセボ	783.3	974.7	−191.48	−364.60, −18.36	0.0310
ミロガバリン 10 mg－プレガバリン 300 mg	834.7	783.3	51.42	−126.01, 228.85	0.5622
ミロガバリン 30 mg－プレガバリン 300 mg	864.5	783.3	81.25	−97.20, 259.70	0.3638
初回カプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}60}$					
ミロガバリン 10 mg－プラセボ	1532.4	1753.9	−221.44	−696.58,253.70	0.3527
ミロガバリン 30 mg－プラセボ	1628.8	1753.9	−125.13	−614.65,364.38	0.6091
プレガバリン 300 mg－プラセボ	1300.1	1753.9	−453.83	−928.97,21.31	0.0607
ミロガバリン 10 mg－プレガバリン 300 mg	1532.4	1300.1	232.39	−254.43,719.21	0.3413
ミロガバリン 30 mg－プレガバリン 300 mg	1628.8	1300.1	328.70	−161.05,818.45	0.1831
2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}20}$					
ミロガバリン 10 mg－プラセボ	1003.7	984.6	19.06	−168.06, 206.17	0.8384
ミロガバリン 30 mg－プラセボ	994.2	984.6	9.63	−183.21, 202.47	0.9203
プレガバリン 300 mg－プラセボ	795.5	984.6	−189.11	−376.23, −2.00	0.0477
ミロガバリン 10 mg－プレガバリン 300 mg	1003.7	795.5	208.17	16.43, 399.91	0.0340
ミロガバリン 30 mg－プレガバリン 300 mg	994.2	795.5	198.74	5.87, 391.61	0.0437
2回目のカプサイシン皮下投与後の $AUPC_{0\text{-}60}$					
ミロガバリン 10 mg－プラセボ	1755.1	1784.1	−28.97	−455.66, 397.72	0.8918
ミロガバリン 30 mg－プラセボ	1784.5	1784.1	0.39	−439.55, 440.34	0.9986
プレガバリン 300 mg－プラセボ	1457.6	1784.1	−326.54	−753.23, 100.15	0.1302
ミロガバリン 10 mg－プレガバリン 300 mg	1755.1	1457.6	297.57	−139.74, 734.88	0.1773
ミロガバリン 30 mg－プレガバリン 300 mg	1784.5	1457.6	326.93	−112.90, 766.77	0.1413

薬力学解析対象集団: ミロガバリン 10 mg（n = 17）、ミロガバリン 30 mg（n = 16）、プレガバリン 300 mg（n = 17）、プラセボ（n = 18）

Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-2）Table 15.3.46、Table 15.3.47、Table 15.3.48、Table 15.3.49

17.4.4 熱刺激による痛覚過敏の疼痛評価

初回及び2回目のカプサイシン皮下投与後の熱刺激による痛覚過敏についてのAUPCの解析結果を表 2.7.6.17-9 に示す。

ミロガバリン投与時では、初回カプサイシン皮下投与後の熱刺激による痛覚過敏についてのAUPC$_{0\text{-}20}$及びAUPC$_{0\text{-}60}$の最小二乗平均値は、プラセボ投与時と比較して低値を示したが、統計学的な有意差は認められなかった。他のパラメータでも、ミロガバリン投与時で臨床的に有意な差は認められなかった。

プレガバリン投与時では、初回カプサイシン皮下投与後の熱刺激による痛覚過敏についてのAUPC$_{0\text{-}20}$及びAUPC$_{0\text{-}60}$は、プラセボ投与時と比較して統計学的に有意に低かった（それぞれP= 0.004及びP= 0.009）。また、2回目のカプサイシン皮下投与後の熱刺激による痛覚過敏についてのAUPC$_{0\text{-}20}$及びAUPC$_{0\text{-}60}$は、プラセボ投与時と比較してプレガバリン投与時で低値を示したが、統計学的な有意差は認められなかった。

ミロガバリン投与時とプレガバリン投与時の比較では、プレガバリン投与時のAUPCはミロガバリン投与時と比較していずれも低値であった。初回カプサイシン皮下投与後のAUPC$_{0\text{-}60}$及び2回目カプサイシン皮下投与後のAUPC$_{0\text{-}20}$は、それぞれミロガバリン30 mg投与時（P= 0.030）及び10 mg投与時（P= 0.028）と比較してプレガバリン投与時で有意に低値を示した。

表 2.7.6.17-9　初回及び2回目のカプサイシン皮下投与後の熱刺激による痛覚過敏についてのAUPCの解析結果: 米国 Pain model 試験

対比較（A－B）	最小二乗平均値 A	最小二乗平均値 B	最小二乗平均値の差（A－B）	差の95% CI	P値
初回カプサイシン皮下投与後のAUPC$_{0\text{-}20}$					
ミロガバリン10 mg－プラセボ	1155.1	1276.6	−121.52	−306.88, 63.85	0.1933
ミロガバリン30 mg－プラセボ	1181.4	1276.6	−95.20	−286.27, 95.86	0.3209
プレガバリン300 mg－プラセボ	998.0	1276.6	−278.67	−464.04, −93.31	0.0041
ミロガバリン10 mg－プレガバリン300 mg	1155.1	998.0	157.15	−32.80, 347.11	0.1026
ミロガバリン30 mg－プレガバリン300 mg	1181.4	998.0	183.47	−7.60, 374.54	0.0594
初回カプサイシン皮下投与後のAUPC$_{0\text{-}60}$					
ミロガバリン10 mg－プラセボ	1987.7	2187.3	−199.62	−688.74, 289.49	0.4153
ミロガバリン30 mg－プラセボ	2087.6	2187.3	−99.74	−603.74, 404.27	0.6921
プレガバリン300 mg－プラセボ	1529.5	2187.3	−657.80	−1146.92, −168.69	0.0095
ミロガバリン10 mg－プレガバリン300 mg	1987.7	1529.5	458.18	−42.99, 959.35	0.0722
ミロガバリン30 mg－プレガバリン300 mg	2087.6	1529.5	558.07	53.91, 1062.22	0.0308
2回目のカプサイシン皮下投与後のAUPC$_{0\text{-}20}$					
ミロガバリン10 mg－プラセボ	1275.3	1208.4	66.99	−116.65, 250.62	0.4663
ミロガバリン30 mg－プラセボ	1240.0	1208.4	31.63	−157.52, 220.77	0.7379
プレガバリン300 mg－プラセボ	1063.9	1208.4	−144.43	−328.06, 39.21	0.1202
ミロガバリン10 mg－プレガバリン300 mg	1275.3	1063.9	211.41	23.28, 399.54	0.0285
ミロガバリン30 mg－プレガバリン300 mg	1240.0	1063.9	176.05	−13.23, 365.33	0.0675
2回目のカプサイシン皮下投与後のAUPC$_{0\text{-}60}$					
ミロガバリン10 mg－プラセボ	2098.2	2014.0	84.18	−329.01, 497.37	0.6834
ミロガバリン30 mg－プラセボ	2117.9	2014.0	103.83	−322.08, 529.74	0.6258
プレガバリン300 mg－プラセボ	1813.9	2014.0	−200.14	−613.33, 213.05	0.3344
ミロガバリン10 mg－プレガバリン300 mg	2098.2	1813.9	284.32	−139.11, 707.75	0.1830
ミロガバリン30 mg－プレガバリン300 mg	2117.9	1813.9	303.97	−121.94, 729.87	0.1575

薬力学解析対象集団: ミロガバリン10 mg（n = 17）、ミロガバリン30 mg（n = 16）、プレガバリン300 mg（n = 17）、プラセボ（n = 18）

Source: 治験総括報告書（5.3.4.1-2）Table 15.3.54、Table 15.3.55、Table 15.3.56、Table 15.3.57

17.5 安全性の結果

17.5.1 有害事象・副作用の分析

17.5.1.1 有害事象発現状況

17.5.1.1.1 有害事象発現率

有害事象の発現状況を表 2.7.6.17-10 に示す。

有害事象発現率は、ミロガバリン 10 mg 投与時で 17.6% (3/17)、ミロガバリン 30 mg 投与時で 62.5%(10/16)、プレガバリン投与時で 82.4%(14/17)、及びプラセボ投与時で 22.2%(4/18)であった。

最も発現率が高かった器官別大分類は、神経系障害及び精神障害であった。ミロガバリン各投与時で 2 名以上の被験者に発現した有害事象は、傾眠（10 mg 投与時で 11.8% [2/17] 及び 30 mg 投与時で 31.3% [5/16])、浮動性めまい（10 mg 投与時で 5.9% [1/17] 及び 30 mg 投与時で 25.0% [4/16])、及び頭痛（10 mg 投与時で 5.9% [1/17] 及び 30 mg 投与時で 12.5% [2/16]）であった。

浮動性めまい、傾眠、及び多幸気分等の中枢神経系の有害事象は $\alpha_2\delta$ リガンドの作用機序から予測される事象であり、ミロガバリン 10 及び 30 mg 投与時での発現率は、プレガバリン 300 mg 投与時に比べて低かった。

表 2.7.6.17-10 有害事象の発現状況: 米国 Pain model 試験

対象集団		プラセボ	プレガバリン 300 mg	ミロガバリン 10 mg	ミロガバリン 30 mg	全被験者
評価被験者数		18	17	17	16	18
発現被験者数 (%)		4 (22.2)	14 (82.4)	3 (17.6)	10 (62.5)	18 (100)
器官別大分類	基本語	発現被験者数 (%)				
眼障害	霧視	1 (5.6)	2 (11.8)	0	0	2 (11.1)
胃腸障害	下腹部痛	0	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (6.3)	3 (16.7)
	注射部位紅斑	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.6)
	注射部位丘疹	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.6)
	発熱	0	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	側腹部痛	0	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)
神経系障害	浮動性めまい	1 (5.6)	8 (47.1)	1 (5.9)	4 (25.0)	10 (55.6)
	頭痛	0	3 (17.6)	1 (5.9)	2 (12.5)	5 (27.8)
	傾眠	1 (5.6)	7 (41.2)	2 (11.8)	5 (31.3)	12 (66.7)
精神障害	多幸気分	1 (5.6)	8 (47.1)	0	1 (6.3)	8 (44.4)

MedDRA/J V14.1
Source: 治験総括報告書 (5.3.4.1-2) Table 10.4

17.5.1.1.2 重症度別の有害事象発現率

重度の有害事象として、ミロガバリン 10 mg 投与時の 1 名でアラニンアミノトランスフェ

ラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。

中等度の有害事象発現率は、ミロガバリン 10 mg 投与時で 5.9%(1/17)、ミロガバリン 30 mg 投与時で 18.8% (3/16)、プレガバリン投与時で 35.3% (6/17)、及びプラセボ投与時で 5.6% (1/18) であった。ミロガバリン投与時の中等度の有害事象は、疲労、頭痛、及び傾眠であった。

17.5.1.2　副作用発現状況

17.5.1.2.1　副作用発現率

副作用の発現状況を表 2.7.6.17-11 に示す。

副作用発現率は、ミロガバリン 10 mg 投与時で 11.8% (2/17)、ミロガバリン 30 mg 投与時で 62.5% (10/16)、プレガバリン投与時で 82.4% (14/17)、及びプラセボ投与時で 16.7% (3/18) であった。

ミロガバリン 10 及び 30 mg 投与時並びにプレガバリン投与時で発現した霧視、浮動性めまい、傾眠、及び多幸気分等の中枢神経系の有害事象はすべて副作用と判断された。

表 2.7.6.17-11　副作用の発現状況: 米国 Pain model 試験

対象集団		プラセボ	プレガバリン 300 mg	ミロガバリン 10 mg	ミロガバリン 30 mg
評価被験者数		18	17	17	16
発現被験者数 (%)		3 (16.7)	14 (82.4)	2 (11.8)	10 (62.5)
器官別大分類	基本語	発現被験者数 (%)			
眼障害	霧視	1 (5.6)	2 (11.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	0	1 (5.9)	0	1 (6.3)
神経系障害	浮動性めまい	1 (5.6)	8 (47.1)	1 (5.9)	4 (25.0)
	頭痛	0	2 (11.8)	0	2 (12.5)
	傾眠	1 (5.6)	7 (41.2)	2 (11.8)	5 (31.3)
精神障害	多幸気分	1 (5.6)	8 (47.1)	0	1 (6.3)

MedDRA/J V14.1
Source: 治験総括報告書 (5.3.4.1-2) Table 10.6

17.5.1.3　死亡

死亡は認められなかった。

17.5.1.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

17.5.1.5　重要な有害事象

中止に至った有害事象の詳細は 5.3.4.1-2 の 10.4.3 項に示す。

本試験では 2 名の被験者が有害事象により試験を中止した。1 名は第 1 期のミロガバリン 10 mg 投与 7 日後に発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸ア

ミノトランスフェラーゼ増加により中止した。本事象は試験を中止後、自然に消失し、治験薬との関連なしと判定された。また、もう1名は第1期のプラセボ投与後、カプサイシン皮下投与部位に中等度の注射部位紅斑及び注射部位丘疹が発現し、第2期のプレガバリン300 mg投与後に試験を中止した。いずれもカプサイシンと関連ありと判定された。

17.5.2 臨床検査値

有害事象として報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加以外に、臨床的に有意な異常は認められなかった。

17.5.3 バイタルサイン

収縮期血圧が20 mmHgを超えて低下した被験者はなかった。ミロガバリン10 mg投与時及びプラセボ投与時のそれぞれ1名で拡張期血圧が20 mmHgを超える上昇が認められた。

心拍数、体温、呼吸数の平均値の変化はわずかであり、臨床的に有意ではなかった。

17.5.4 心電図

臨床的に有意な変化は認められなかった。

17.5.5 身体所見

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加により試験を中止した被験者で、臨床的に有意な消化管に関する身体所見（左上腹部痛、脾臓の肥大、及び軽度の右上腹部痛）が認められた（5.3.4.1-2の10.4.3項参照）。

17.6 結論

- 主要評価項目である初回カプサイシン皮下投与後の自発痛についての$AUPC_{0\text{-}20}$は、プラセボ投与時と比較して、ミロガバリン10及び30 mg並びにプレガバリン300 mg投与時に統計学的に有意な低下は認められなかった。
- 副次評価項目（初回カプサイシン皮下投与後の自発痛についての$AUPC_{0\text{-}60}$、アロディニア、機械刺激、及び熱刺激についての$AUPC_{0\text{-}20}$及び$AUPC_{0\text{-}60}$、並びに2回目のカプサイシン皮下投与後の自発痛、アロディニア、機械刺激、及び熱刺激についての$AUPC_{0\text{-}20}$及び$AUPC_{0\text{-}60}$）では、ミロガバリン10及び30 mg投与時とプラセボ投与時との差は、主要評価項目と比較して数値的に大きかった。しかし、評価項目間で傾向が一貫しておらず、有意な疼痛スコアの低下は認められなかった。
- プラセボ投与時と比較しプレガバリン投与時に、自発痛及びアロディニアについてのVASの低下並びに誘発痛についてのVASの有意な低下（初回及び2回目カプサイシン皮下投与後の機械刺激についての$AUPC_{0\text{-}20}$、初回カプサイシン皮下投与後の熱刺激についての$AUPC_{0\text{-}20}$及び$AUPC_{0\text{-}60}$）が認められ、一貫した傾向を示した。
- ミロガバリン及びプレガバリン投与時の薬物動態は過去の試験結果及び文献報告と同

様であった。

- 浮動性めまい、傾眠、及び多幸気分等の中枢神経系の有害事象発現率は、プレガバリン 300 mg 投与時に比べ、ミロガバリン 10 及び 30 mg 投与時の方が低かった。
- ミロガバリン 10 mg 投与時、1 名に肝トランスアミナーゼの有意な増加が認められ、試験を中止した。本事象は試験を中止後、自然に消失した。